

Aus der Kinderklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

ERGEBNISSE DER BEHANDLUNG
AKUTER LYMPHOBLASTISCHER LEUKÄMIEN
AN DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ
(1973 bis 1979)

KRITISCHE ANALYSE
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG BESONDERER
RISIKOFAKTOREN UND DER
ANGEWENDETEN THERAPIEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
CHRISTIAN HUMBURG
aus Gütersloh

Mainz 1980

Aus der Kinderklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**ERGEBNISSE DER BEHANDLUNG
AKUTER LYMPHOBLASTISCHER LEUKÄMIEN
AN DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ
(1973 bis 1979)**

**KRITISCHE ANALYSE
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG BESONDERER
RISIKOFAKTOREN UND DER
ANGEWENDETEN THERAPIEN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
CHRISTIAN HUMBURG
aus Gütersloh

Mainz 1980



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. P. Gutjahr

2. Gutachter: Professor Dr. med. B. Jüngst

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Teil I : EINLEITUNG	1
Teil II: METHODEN	6
A. Patienten	6
1. Alter	14
2. Geschlecht	14
3. Ätiologischer Hinweis	16
4. Anamnese	16
5. Extramedullärer Organbefall mit entscheidender Bedeutung für die Prognose	17
a) ZNS	17
b) Mediastinaltumor	23
c) Testikulärer Befall	24
B. Diagnostik	24
1. Leukozyten	24
2. Hämoglobin	26
3. Thrombozyten	27
4. Knochenmark	28
5. Zytochemische Klassifizierung	28
C. Therapie	31
1. Therapiepläne	31
a) Therapieplan in Anlehnung an das Protokoll VII von Pinkel u. Mitarb.	31
b) Therapieplan nach Riehm u. Mitarb.	33
c) LSA ₂ L ₂ -Protokoll	34
2. Modifikation der Therapiepläne	36
3. ZNS-Prophylaxe	36
4. Therapie in der Erhaltungsphase	37
5. Steuerung der Chemotherapie	37
6. Begleitende Therapiemaßnahmen	38

	Seite
Teil III: ERGEBNISSE	41
A. Gesamtkollektiv	41
1. Resultate der Induktionstherapie einschließlich interkurrenter Todesfälle in den ersten 4 Wochen	41
2. Behandlungspläne und Krankheitsverläufe im Beobachtungszeitraum 1.1.1973 bis 1.3.1980	43
3. Überlebenszeit	46
4. Remissionsdauer und 1. Rezidiv	49
5. Einflüsse des Alters und Geschlechts der Patienten sowie der initialen Leukozytenzahl auf die Überlebenszeit. Vergleich der Ergebnisse der in der ersten und zweiten Hälfte der Beobachtungszeit behandelten Patienten.	55
B. Vergleich der Therapieergebnisse bei der Behandlung nach Pinkel und nach Riehm	62
C. ZNS-Leukämie und ZNS-Prophylaxe	67
Teil IV: DISKUSSION	73
Teil V : ZUSAMMENFASSUNG	91
LITERATUR	93
Lebenslauf	

Teil I: EINLEITUNG

Im europäischen und nordamerikanischen Raum steht die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) mit fast 80% der kindlichen Leukämien und ca. 30% der kindlichen Tumoren nach der Häufigkeit an der Spitze der kindlichen Neoplasien (43,53). Diese Erkrankung trifft die bis dahin in der Regel gesunden Kinder meist unvorbereitet. Charakteristische Symptome sind Fieber, Blässe, allgemeines Krankheitsgefühl, Ermüdbarkeit, Knochenschmerzen, Blutungsneigung, Organ- und Lymphknotenvergrößerung. Die Diagnose wird an Hand des durch Punktion gewonnenen Knochenmarks gestellt.

Unbehandelt führt die ALL innerhalb von 3 Wochen bis 3 Monaten zum Tode (24,68).

Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte zeichnet sich jedoch ein dramatischer Wandel in Therapie und Prognose dieser Erkrankung ab, so daß heute nicht mehr eine Lebensverlängerung über eine begrenzte Zeit, sondern eine echte Heilung der erkrankten Kinder Ziel der Behandlung ist. Jedoch traten damit eine Reihe schwieriger Probleme auf, wie erhebliche toxische, manchmal sogar lebensbedrohliche oder tödliche Nebenwirkungen bei einer mindestens 2-3 Jahre durchzuführenden Chemotherapie, eine steigende Zahl extramedullärer Rezidive ohne Knochenmarksbefall sowie zahlreiche Schwierigkeiten im psychosozialen Bereich des erkrankten Kindes und der betroffenen Familie.

Im Jahre 1948 wurde erstmals von Faber die antileukämische Wirksamkeit des Folsäureantagonisten Aminopterin bei kindlichen Leukosen nachgewiesen (15). Die zu erzielenden klinischen Remissionen bei

häufig nur partiellen hämatologischen Remissionen waren meist nur von kurzer Dauer. In den folgenden 10 Jahren erwiesen sich die Substanzen Methotrexat (MTX), 6-Mercaptopurin (6MP), Cyclophosphamid (Cyc) sowie die Corticoide ebenfalls als geeignet, hämatologische Remissionen zu erzielen (69).

Bis 1961 war es zwar möglich, die Überlebenszeit nach Diagnosestellung auf ein Jahr oder mehr zu heben, jedoch lag die Sterblichkeit weiterhin bei nahezu 100% (53). Ein weiterer Fortschritt ergab sich aus der Erkenntnis, daß eine Fortführung der Zytostatikatherapie über das Erreichen der ersten Remission hinaus notwendig ist. Eine Kombination verschiedener Medikamente erbrachte bessere Remissionsraten sowie längere Remissionsdauer (Zeit zwischen Erreichen der ersten Remission bis zum ersten Rezidiv) als eine Monotherapie, wobei sich die einzelnen Medikamente in ihrer Effektivität bezüglich einer Remissionsinduktion und remissionserhaltenden Therapie wesentlich unterscheiden. Nach Vietti läßt sich durch eine 4-6-wöchige Induktionstherapie als Monotherapie eine erste Remission durch Prednison ($60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) bei 60-75%, durch Vincristin ($1.5\text{-}2 \text{ mg/m}^2/\text{Woche i.v.}$) und L-Asparaginase ($10.000 \text{ IE/m}^2/2 \times \text{wöchentlich}$) bei 40-60% und Daunorubicin (DAU, $50 \text{ mg/m}^2 \text{ } 3 \times \text{täglich i.v.}$) bei 30% der behandelten Kinder mit ALL erreichen. Als eine der effektivsten Kombinationsbehandlungen in der Induktionsphase hat sich Prednison in Verbindung mit Vincristin mit einer Remissionsrate von 83-95% erwiesen (69). Ortega u. Mitarb. berichten 1975, daß die bei dieser Induktionstherapie gefundene Remissionsrate von 85% sich durch Kombination mit L-Asparaginase auf 93% verbessern läßt (51). In der Literatur wird über weitere Kombinationsbehandlungen mit ähnlichen

Remissionsraten berichtet, wie das VAMP-Schema (VCR, MTX, 6-MP, Prednison) oder das POMP-Schema (Purinethol, Oncovin, Methotrexat, Prednison) mit jedoch stärkeren therapiebedingten Nebenwirkungen (19,36). Zur Erhaltung der Remission haben sich Medikamente wie Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid und Cytosinarabinosid als wirksam erwiesen.

Bei zunehmender Chance, den ersten Schub einer ALL zu überleben, stieg jedoch die Anzahl der extramedullären Rezidive, insbesondere der ZNS-Rezidive, die in der Regel innerhalb weniger Wochen eine erneute Knochenmarksbesiedlung nach sich zogen und zum tödlichen Ausgang der Erkrankung führten. Die Häufigkeit des ZNS-Befalls stieg von 4% in der Zeit zwischen 1947 und 1960 auf 40% der im Jahre 1960 diagnostizierten Patienten (37). Bei einer Überlebenszeit von 18 Monaten wiesen 1963/64 51% der Kinder einen Meningealbefall auf (Children's Cancer Group A, nach Jones, 1975, 37). Aur u. Mitarb. berichten 1972 sogar von 67% ZNS-Leukämien, 50% davon bei hämatologischer Remission (1,2). Damit wurde die ZNS-Leukämie zu einem entscheidenden begrenzenden Faktor in der Heilbarkeit kindlicher ALL.

Ein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung wurde durch Pinkel u. Mitarb. dadurch erreicht, daß neben die Dauerbehandlung mit mehreren wirksamen Zytostatika (6-MP, VCR, Cyc, MTX und Pred in wechselnder Zusammensetzung) nach Erreichen der Remission die prophylaktische Behandlung des Zentralnervensystems zur Verhütung der Meningiosis leucaemica trat (Pinkel, 1973, 52). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Leukosezellen die Blut-Hirnschranke durchbrechen können und damit nicht mehr optimal erreichbar sind für die wirksamen Zytostatika (37). Nach Jones basiert der Gedanke einer

prophylaktischen Therapie des ZNS auf der Annahme, daß zum Zeitpunkt der Diagnose schon Leukosezellen im Bereich des ZNS vorhanden sind.

Ziel der "Prophylaxe" sei es, diese wenigen Zellen auszumerzen, bevor es zu den klinischen Symptomen der Meningiosis leucaemica kommt oder vom ZNS aus eine systemische Streuung mit Knochenmarksrezidiv eintritt (37).

Die "total therapy" nach Pinkel (52) entwickelte sich schrittweise seit 1962 in 8 Studienreihen. In den ersten Studien konnte eine Remissionsrate von annähernd 90% erreicht und die Remissionsdauer im Vergleich zu den Vorstudien um das 4-fache verlängert werden. 1/6 der Patienten blieb nach Absetzen der Therapie nach 2-3 Jahren in kompletter Remission. Jedoch erwies sich die craniospinale Bestrahlung mit zunächst 500, später 1200 R als unzureichend zur Prävention einer Meningiosis leucaemica. Ein Durchbruch konnte erst in Studie V mit Verdoppelung der Herddosis auf 2400 R auf Schädel und oberes Halsmark bei zusätzlicher intrathekalen Gabe von Methotrexat in 5 Dosen während der 2-4-wöchigen Bestrahlungsphase nach Erreichen der ersten Remission erzielt werden. Die craniale Bestrahlung mit intrathekalen Gabe von Methotrexat ($5 \times 12 \text{ mg/m}^2$) erwies sich als ebenso wirksam wie die craniospinale Bestrahlung (Studie VII), wird jedoch besser vertragen da das Knochenmark der Wirbelsäule geschont und das Längenwachstum nicht beeinträchtigt wird (Glicksman 1978, 24; Pinkel 1979, 53).

Pinkel berichtete 1979 über 76 Kinder, die in den Jahren 1967 bis 70 nach Studie V und VI behandelt wurden und nach Erreichen der ersten kompletten Remission entweder cranial mit 2400 R bei gleichzeitiger

intrathekaler Gabe von MTX oder cranio-spinal bestrahlt worden waren und anschließend 2 1/2 bis 3 Jahre mit einer Mehrfachchemotherapie behandelt wurden. Die Remissionskurve erreicht bei 4-5 Jahren ein Plateau. 41 von 76 Kindern leben 8-10 1/2 Jahre in kompletter erster Remission 5 bis 8 Jahre nach Absetzen der Therapie. Dies ist das bisher beste in der Literatur belegte Langzeitergebnis der Behandlung kindlicher akuter lymphoblastischer Leukämien (53).

Riehm berichtet 1977 nach 6 Jahren Erfahrung mit dem Westberliner Protokoll mit maximal intensivierter initialer Chemotherapie mit 8 Medikamenten verbunden mit prophylaktischer Schädelbestrahlung und intrathekaler Gabe von MTX mit anschließender Dauerbehandlung von 2 1/2-3 Jahren über ein Remissionsniveau von 62% (50 von 67 Patienten) ausgehend von den nach 4 Wochen in erster Remission lebenden Kinder (57).

In dieser Arbeit soll nun über die in der Mainzer Kinderklinik seit 1.1.1973 bis 31.12.1979 wegen akuter lymphoblastischer Leukämie behandelten Kinder und die Therapieergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der ZNS-Leukämien berichtet werden. Dabei werden die Ergebnisse einer Behandlung in Anlehnung an das Protokoll VII von Pinkel u. Mitarb. mit den entsprechend dem Berliner Protokoll behandelten gegenübergestellt. Diese Untersuchung soll weiterhin klären, ob sich die Behandlungsergebnisse bei unterschiedlicher Herddosis von 1800 und 2400 R auf das Endocranium zur Prophylaxe der Meningiosis leucaemica unterscheiden.

Teil II: METHODEN

A. Patienten

In der Zeit vom 1.1.1973 bis 31.12.1979 wurden in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik 64 an akuter lymphoblastischer Leukämie erkrankte Kinder in Anlehnung an 3 verschiedene Behandlungspläne therapiert. Von 1973 bis Juni 1978 wurden 34 Kinder nach dem Protokoll VII von Pinkel u. Mitarb. behandelt. Eine Patientin wurde auswärts anbehandelt. Seit Umstellung auf eine Behandlung nach einem Westberliner Protokoll (Riehm u. Mitarb., 57) im Juli 1978 wurden 20 Kinder dieser Therapie unterzogen. Ein Junge, der seine Induktionstherapie in Berlin 1974 erhalten hatte, wurde in die Studie mit aufgenommen. 4 Kinder wurden in den Jahren 1973 bis 1976 nach dem Plan für maligne Nicht-Hodgkin-Lymphome (LSA₂L₂) behandelt (75). Die Tabellen 1-4 fassen alle Patienten, ihre wichtigsten Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, geordnet nach Therapieplänen, numeriert in chronologischer Reihenfolge des Eintritts in die Therapie, zusammen. Die in den ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung verstorbenen Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

5 Kinder mit Trisomie 21 blieben wegen der besonderen Problematik und nicht vergleichbaren Prognose unberücksichtigt. Nur 3 dieser Kinder wurden nach dem Protokoll VII behandelt. Von diesen lebt ein Mädchen seit 3 1/2 Jahren in erster kompletter Vollremission. Je ein Patient verstarb in kompletter Vollremission an Pneumonie bzw. im hämatologischen Rezidiv nach Absetzen der Erhaltungstherapie. Bei einem 1 3/4 Jahre alten Mädchen entwickelte sich nach den Vordiagnosen

Tab. 1: Patiententabelle I, Behandlung nach Protokoll VII des St. Jude Hospital, Memphis; Daten bei Diagnose und Verlauf
(n = 34)

Patient Nr.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leukoz. (10 ⁹ /l)	Thromb. (10 ⁹ /l)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. 60Co (R)	erstes Rezid.	Zeit nach Diagn.	zweites Rezid.	Tod Zeit n. Diagn.	Über- lebens- zeit
1 A.B. m	2	31.07.73	5.8	26.	5.1	nein	PAS	2400	-	-	-	-	7/12
3 H.D. w	7	25.01.73	3.5	38.	8.1	nein	-	-	-	-	-	-	7/12
4 C.F. m	2 ⁷ /12	05.07.73	3.1	90.	7.9	nein	UND	2400	KM/ZNS	1 ⁴ /12	-	1 ⁶ /12	-
7 A.H. w	7	06.03.73	2.9	69.	6.4	nein	PAS	2400	-	-	-	-	6 ⁸ /12
8 T.K. m	4 ⁴ /12	03.08.73	3.1	178.	9.7	nein	PAS	2400	KM	4 ⁶ /12	-	-	6 ⁵ /12
9 C.B. w	10 ⁹ /12	02.07.74	29.	118.	5.9	nein	-	2400	-	-	-	-	5 ⁸ /12
10 C.G. w	3 ¹ /12	22.07.74	1.8	116.	6.2	nein	UND	2400	-	-	-	-	7/12
12 S.H. m	2 ⁷ /12	16.08.74	9.2	49.	10.	nein	PAS	2000	-	-	-	-	5 ⁶ /12
13 V.H. m	9 ² /12	17.01.74	11.8	275.	5.6	nein	-	2400	KM	1 ³ /12	KM/ZNS	1 ⁸ /12	-
14 D.D. m	6 ¹⁰ /12	09.01.75	120.	51.	5.6	ja	SPH	1800	ZNS	3 ⁵ /12	?	-	5 ² /12
15 P.F.* m	7 ⁷ /12	08.07.55	2.5	41.	9.4	nein	PAS	1800	KM	1 ³ /12	-	1 ⁵ /12	-
17 M.H. m	10 ¹¹ /12	05.09.75	596.	98.	13.6	ja	UND	2400	KM/Test.	4 ⁴ /12	KM/ZNS	8/12	-
18 P.I. m	2 ⁶ /12	04.01.75	27.	46.	9.0	nein	PAS	2400	KM	1 ¹⁰ /12	-	2 ¹¹ /12	-
19 M.L. m	5 ⁴ /12	26.12.75	3.6	31.	2.2	nein	UND	1900	KM	3 ¹ /12	-	-	4 ² /12
20 M.S. m	7 ⁸ /12	27.03.75	174.	125.	10.9	nein	UND	2400**	KM	1 ¹¹ /12	-	2	-

* Rezidiv bei Diagnose ;

** Zusätzliche Milzbestrahlung mit 2000 R

Tab. 1: (Fortsetzung)

Patient Nr.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leuko- z. ($10^9/l$)	Thromb. ($10^9/l$)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. (R ^{60}Co)	erstes Rezid. nach Diagn.	zweites Rezid.	Tod Zeit n. lebens- Diagn. zeit	Über- lebens- zeit
21 M.S. m	3 $\frac{6}{12}$	06.10.75	17.4	285.	5.4	nein	UND	1800	-	-	-	4 $\frac{5}{12}$
22 A.S. m	9 $\frac{3}{12}$	16.10.75	99.9	61.	5.6	nein	UND	2400*	KM/ZNS	-	1 $\frac{6}{12}$	-
23 C.T. w	3 $\frac{8}{12}$	02.04.75	8.2	50.	8.5	nein	PAS	1800	-	-	-	4 $\frac{11}{12}$
24 I.V. w	3 $\frac{3}{12}$	30.10.75	3.5	13.	5.4	nein	PAS	1800	-	-	-	4 $\frac{4}{12}$
25 E.H. w	3 $\frac{6}{12}$	03.02.76	42.7	32.	12.0	nein	UND	1800	KM/ZNS	-	1 $\frac{11}{12}$	-
26 V.S. m	3 $\frac{1}{12}$	09.03.76	6.6	22.5	6.3	nein	PAS	1800	-	-	-	4
27 B.T. m	12 $\frac{4}{12}$	22.07.76	27.5	80.	8.8	nein	SPH	2400	KM	2 $\frac{4}{12}$	2 $\frac{7}{12}$	-
31 A.M. m	7 $\frac{7}{12}$	07.03.77	12.4	285.	9.2	nein	PAS	2400	KM	2 $\frac{4}{12}$	-	3
32 D.L. m	2 $\frac{4}{12}$	28.03.77	30.4	113.	8.4	nein	PAS	1800	KM	1 $\frac{8}{12}$	1 $\frac{11}{12}$	-
33 D.G. m	3 $\frac{9}{12}$	19.04.77	36.2	21.	5.4	nein	PAS	1800	-	-	-	2 $\frac{10}{12}$
34 S.R. w	5 $\frac{5}{12}$	23.05.77	24.1	132.	9.0	nein	PAS	1200	-	-	-	2 $\frac{9}{12}$
35 M.S. m	5 $\frac{2}{12}$	30.06.77	4.	75.	7.8	nein	PAS	2400	KM	9 $\frac{9}{12}$	1 $\frac{6}{12}$	-
36 T.W. m	8 $\frac{3}{12}$	25.11.77	5.5	134.	11.8	nein	UND	2400	-	-	-	2 $\frac{3}{12}$

* Zusätzliche Milzbestrahlung mit 2000 R

Tab. 1: (Fortsetzung)

Patient Nr.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leukoz. ($10^9/l$)	Thromb. ($10^9/l$)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. (R ⁶⁰ Co)	erstes Rezid.	Zeit nach Diagn.	zweites Rezid.	Tod Zeit n. Diagn.	Über- lebens- zeit
39 M.R. m	3 7/12	12.01.78	11.9	110.	5.4	nein	PAS	2400	KM	1 3/12	KM	-	2 1/12
41 J.U. w	6 4/12	09.02.78	7.4	49.2	8.5	nein	SPH	2400	KM	8/12	KM	1 1/12	-
42 M.L. m	4 9/12	22.03.78	19.8	65.	5.9	nein	PAS	2100	-	-	-	-	1 1/12
43 A.J. w	5	16.03.78	3.	62.	5.8	nein	PAS	2400	-	-	-	-	1 1/12
44 M.S. m	2 5/12	03.04.78	20.4	14.	8.6	nein	PAS	1900	-	-	-	-	1 1/12
47 C.T. w	4 4/12	26.07.78	7.7	156	8.6	nein	UND	2400	-	-	-	-	1 7/12

Tab. 2: Patiententabelle II, Behandlung nach dem Westberliner Protokoll, Daten bei Diagnose und Verlauf bis 01.03.1980 (n = 20)

Patient Nr.	Geschl.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leuko- ($10^9/l$)	Thromb. ($10^9/l$)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. (R 60Co)	erstes Rezid. Diagn.	Zeit nach Diagn.	zweites Rezid. Diagn.	Tod Zeit n. Diagn.	Über- lebens- zeit
11 D.H.	m	3 ⁴ /12	18.06.74	3.	96.	7.5	nein	PAS	1800	KM	2 ⁹ /12	ZNS	5 ⁶ /12	-
30 Th.P.	m	12 ² /12	18.10.76	445.	22.	15.5	nein	SPH	2400	-	-	-	-	3 ² /12
38 D.H.	m	13 ³ /12	01.09.78	23.2	136.	10.9	nein	-	2400	-	-	-	-	1 ⁶ /12
45 W.J.	m	4 ³ /12	22.07.78	66.	47.	8.5	nein	PAS	2400	ZNS	-	-	-	1 ⁷ /12
46 M.K.	m	10 ² /12	30.09.78	1.8	61.	5.9	ja	-	2400	KM	7 ⁷ /12	KM/ZNS	-	1 ⁵ /12
49 A.H.	w	6 ⁶ /12	25.10.78	6.5	102.	10.2	nein	UND	1800	-	-	-	-	1 ⁴ /12
50 T.K.	m	5 ⁹ /12	23.10.78	1.8	146.	2.6	nein	PAS	1800	-	-	-	-	1 ⁴ /12
51 G.F.	m	5 ² /12	01.01.79	26.	55.	9.5	nein	SPH	1800	-	-	-	-	1 ² /12
52 J.E.	m	6 ⁹ /12	13.02.79	17.1	57.	9.0	nein	SPH	1800	-	-	-	-	1 ¹ /12
53 A.F.	m	3 ¹ /12	03.03.79	6.4	43.	3.9	nein	UND	1800	-	-	-	-	1
54 S.D.	w	6 ⁸ /12	09.03.79	8.3	250.	8.8	nein	SPH	1800	KM	11 ¹¹ /12	-	-	1
55 M.K.	w	3 ⁹ /12	02.04.79	7.7	99.	6.4	nein	PAS	1800	-	-	-	-	11 ¹¹ /12
56 M.K.	m	13 ³ /12	07.06.79	2.9	86.	7.8	nein	UND	1800	-	-	-	-	9 ⁹ /12

Tab. 2: (Fortsetzung)

Patient Nr.	♂ ♀ G	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leuko- z. ($10^9/l$)	Thromb. ($10^9/l$)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. (R ^{60}Co)	erstes Rezid.	Zeit nach Diagn.	zweites Rezid.	Tod Zeit Diagn.	Über- lebens- zeit
57 M.P.	m	12 ¹ / ₁₂	17.06.79	38.7	120.5	13.9	nein	SPH	1800*	-	-	-	-	8/12
58 F.S.	m	1 ⁴ / ₁₂	13.08.79	3.3	400.	5.0	nein	SPH	1800	-	-	-	-	6/12
60 S.E. ⁺	m	10 ⁴ / ₁₂	15.08.79	5.0	335.	9.2	nein	UND	1800	-	-	-	-	6/12
61 E.D.	w	3 ² / ₁₂	26.09.79	27.	64.	6.2	nein	PAS	1800	-	-	-	-	5/12
62 T.S.	m	2 ⁶ / ₁₂	28.09.79	572.	88.	11.8	ja	PAS	1800	-	-	-	-	5/12
63 J.S. ⁺	w	10 ¹¹ / ₁₂	31.08.79	4.9	66.	12.5	ja	UND	1800**	-	-	-	-	6/12
64 C.S.	w	3 ⁵ / ₁₂	29.10.79	14.9	141.	8.0	nein	PAS	1800	-	-	-	-	4/12

* bei diesem Patienten wurde zusätzlich eine Mediastinalbestrahlung mit 1800 R durchgeführt.

** Bestrahlung des Abdomens mit 2000 R auswärtig vorausgegangen

+ Rezidiv bei Diagnose

Tab. 3: Patiententabelle III, Behandlung nach LSA₂L₂-Plan, Befunde bei Diagnose und Verlauf

Patient Nr.	Ge- schl.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leuko- z. (10 ⁹ /l)	Thromb. (10 ⁹ /l)	Hb (g/dl)	Mediast. Tumor	Zyto- chem. Typ	Schädel- bestr. (R 60Co) Thorax	erstes Rezid.	Zeit nach Diagn.	zweites Rezid.	Tod Zeit n. Diagn.	Über- lebens- zeit (- 1.3.80)
6 S.G.	m	12 6/12	08.10.73	12.	200.	12.7	ja	PAS	4000	KM/ZNS	4/12	-	5/12	-
28 E.K.	w	11 3/12	07.10.76	23.	16.	7.7	ja	SPH	2400	-	-	-	-	3 5/12
24 I.H.	w	2 1/12	14.10.76	44.	150.	9.0	nein	PAS	1800	KM/ZNS	2 1/12	KM	-	3 4/12
46 U.E.	w	12 10/12	27.01.78	12.	289.	14.5	ja	SPH	2400	-	-	-	-	2 1/12

Bei keinem der 4 hier erfaßten Kinder lag ein initialer ZNS-Befall vor.

Tab. 4: Innerhalb der ersten 4 Wochen verstorbene Patienten

Patient Nr.	Geschl.	Alter Jahre	Datum Diagnose	Leukoz. ($10^9/l$)	Thromb. ($10^9/l$)	Hb (g/dl)	initial ZNS- Befall	Zyto- chem. Typ	Therapie	Tod, Zeit nach Diagnose	Todesursache
2 D.B.	m	10 ⁴ / ₁₂	07.10.73	0.2	3.8	4.8	nein	-	VCR/Pred L-Asp.	5 Tage	ausgeprägte Bronchopneumonie beidseits
5 T.F.	m	3 ⁸ / ₁₂	31.03.73	1300.	-	7.5	ja	SPH	VCR/Pred	3 Tage	kirschgroße Einschluss- zungenherde im Occipital- lappen, multiple Blutungs- herde im ZNS
16 V.F.	m	13 ⁸ / ₁₂	25.02.75	76.	32.5	11.4	ja	SPH	VCR/Pred L-Asp.	9 Tage	Blutungsübelf
37 N.C.	w	9 ⁹ / ₁₂	31.08.78	93.2	82.	8.6	ja	SPH	nach Riehm	20 Tage	Enterocolitis, Sepsis
48 K.N.	w	1 ⁸ / ₁₂	13.11.78	278.	45.	8.2	nein	SPH	Pred/VCR/DB L-Asp.	16 Tage	Bronchopneumonie, Epiglottitis, Hypoxie
59 K.H.	w	4 ⁴ / ₁₂	17.08.79	13.4	70.	5.6	nein	UND	VCR/Pred/DB L-Asp	5 Tage	massive Lungenblutung mit Hypoxie

VCR : Vincristin

Pred : Prednison

DB : Daunoblastin

L-Asp. : L-Asparaginase

"Myelofibrose" bzw. "nicht maligne Stammzellhyperplasie" bei verschiedenen Untersuchern nach einem halben Jahr eine ALL vom T-Zell-Typ. Bei einem 1 ⁸/12 Jahre alten Knaben mit Panzytopenie bei Myelofibrose und Down-Syndrom wurde trotz Knochenstanze erst post mortem die Diagnose ALL gestellt. Vergleichbare Fälle werden von Nordan et al. (50) und Rosenberg (59) berichtet.

1. Alter

Das Alter der Patienten lag zwischen 5 Monaten und 13 ³/12 Jahren, im Mittel bei 6 ²/12 Jahren. Abbildung 1 zeigt eine schon von Cooke 1942 beschriebene Altersverteilung mit einem deutlichen Gipfel im 3. bis 5. Lebensjahr (16) sowie einem kleineren Gipfel nach dem 10. Lebensjahr. 4 Kinder waren unter 2 Jahre, 15 Kinder über 10 Jahre alt. Die zu erwartende Anzahl der Patienten entspricht in der Gruppe unter 2 Jahren dem im Bundesgebiet ermittelten Prozentsatz von 7,0 (6,25%), liegt aber in der Gruppe der über 10-Jährigen mit 23,4% deutlich über dem Durchschnitt (14%) entsprechend den von der Memphisgruppe bei 363 Patienten gefundenen 23,6% (41,64).

2. Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung bestätigt mit 41 erkrankten Knaben gegenüber 23 Mädchen die Bevorzugung des männlichen Geschlechts, wobei die Knabenwendigkeit (1,78 männl.:1 weibl.) deutlicher hervortritt als in der Literatur sonst angegeben (1,27:1 bei Pinkel; 1,22:1 bei Lampert, 21). Tabelle 5 gibt die Geschlechtsverteilung bezogen auf das Jahr der Erkrankung an.

Tab. 5: Anzahl der erkrankten Patienten in den Jahren 1973-1979
mit Geschlechtsverteilung

	Gesamtzahl	männlich	weiblich
1973	8	6	2
1974	5	3	2
1975	11	9	2
1976	6	3	3
1977	6	5	1
1978	14	7	7
1979	14	8	6
Summe:	64	41	23

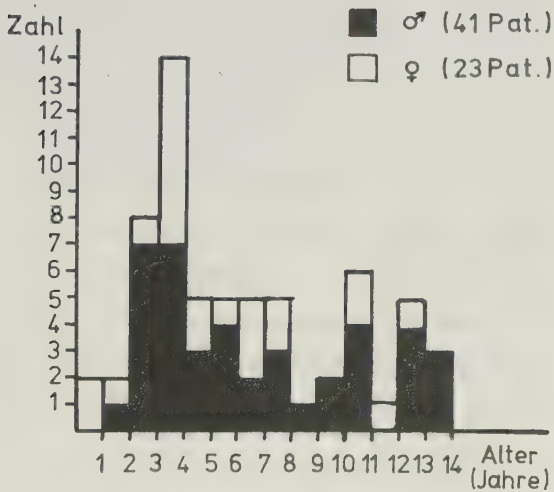


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

3. Ätiologischer Hinweis

Ein Hinweis zur möglichen Ätiologie liegt bei einem Knaben nahe, der im Alter von 6 Monaten unter der Diagnose suprascapuläres Rhabdomyosarkom nach operativer Entfernung und lokaler ^{60}Co -Telebestrahlung mit einer Herddosis von 6000 R einer Chemotherapie mit Endoxan über 3 Jahre unterzogen wurde. Im Alter von 7 $\frac{8}{12}$ Jahren erkrankte der Junge an einer ALL. Retrospektiv erwies sich der Primärtumor als gutartige Fibromatose (Patient Nr. 20) (33).

4. Anamnese

Die Angaben zur Dauer der Anamnese sind sehr stark von subjektiven Faktoren, wie der Besorgtheit und Beobachtungsgabe der Eltern abhängig und durch den häufig schleichenden Beginn der Erkrankung erschwert. Die ersten Symptome, wie Blässe, Ermüdbarkeit, Fieber, Appetitlosigkeit, Blutungsneigung, Knochen- und Gelenkschmerzen, Infektneigung, Abdominalbeschwerden, Lymphknotenschwellung und Kopfschmerzen wurden von 69% der Eltern bis zu 4 Wochen vor Diagnosestellung beobachtet. Die Angaben schwanken zwischen 3 Tagen bis zu 6 Monaten, im Mittel 7,3 Wochen. Bei 12,5% der Kinder lag die Anamnesedauer über 3 Monaten. Zytochemisch handelte es sich dabei viermal um einen PAS-Typ, dreimal um eine undifferenzierte ALL und einmal um einen SPH-Typ.

Gesondert betrachtet werden müssen die Patienten, die unter Vorbehandlung unter anderen Diagnosen eine verlängerte Vorgeschichte aufweisen, in einem Fall bis zu 2 Jahren. Dieses Kind wurde zunächst wegen "Polyarthrititis" u.a. mit Corticoiden, später unter der Diagnose Neuroblastom zytostatisch behandelt und abdominell bestrahlt und wurde

erst mit dem 3. hämatologischen Rezidiv mit ZNS-Befall eingewiesen (Patient Nr. 63). Ein weiterer Knabe wurde bei Schwellung der Kniegelenke und der kleinen Fingergelenke zunächst als "inkomplettes Still-Syndrom" ebenfalls mit Corticoiden behandelt, so daß erst beim ersten Rezidiv mit der antileukämischen Therapie nach Plan begonnen wurde (Patient Nr. 15). Bei einem 12-jährigen Knaben wurde 9 Monate zuvor eine Lymphadenitis colli behandelt. Histologisch stellte sich später bei Entnahme des Lymphknotens ein Lymphosarkom mit inzwischen eingetretener leukämischer Transformation heraus (Patient Nr. 6). Ein Knabe wurde im Alter von 10 Jahren unter dem klinischen Bild eines "Primären Hyperparathyreoidismus" kurzfristig mit Corticoiden vorbehandelt und beim ersten hämatologischen Rezidiv planmäßig behandelt. Das klinische Bild eines Pseudohyperparathyreoidismus bei akuter Leukämie wurde von Schwarz und Mitarb. 1966 beschrieben. Als Ursache fand sich dort eine vermehrte Sekretion von Parathormon durch Zellinfiltrationen der Nebenschilddrüsen (nach 3).

5. Extramedullärer Organbefall bei Diagnose mit entscheidender Bedeutung für die Prognose

a) ZNS

Von den klinisch erfaßbaren Organbeteiligungen ist weniger die Vergrößerung eines Organes (Leber, Milz, Niere) entscheidend, als der Ort des Organbefalls und seine Therapierbarkeit.

Als eindeutig ungünstig ist die Prognose bis zum heutigen Tag für die Kinder zu stellen, die einen Befall des ZNS aufweisen, da die Blut-Hirn-Schranke noch immer für die systemisch wie intrathekal angewendeten Zytostatika eine kaum überwindliche Barriere darstellt.

Für Adrenocorticoide (Dexametason^(R)) besteht diese Schranke zwar

nicht, sie können aber nach Sullivan (65) die Blasten aus dem Liquor nicht eliminieren. Auch eine Bestrahlung des gesamten ZNS mit bis zu 3000 R bei manifestem ZNS-Befall bleibt trotz einer Normalisierung des Liquors eine palliative Maßnahme, die den Zeitpunkt des ZNS-Rezidivs nur hinausschiebt (65).

In der Regel wird die Diagnose einer ZNS-Leukämie durch die Lumbalpunktion gesichert. Neben der erhöhten Zellzahl (nach Sullivan über $10/\text{mm}^3$) oder dem Nachweis von Blasten im Liquor mittels Zytocentrifuge und zytologischer Färbung findet sich meist ein erhöhter Eiweißgehalt im Liquor. Der Liquorzucker kann erniedrigt sein (3,65).

Ein Fehlen von Blasten im Liquor bedeutet jedoch nicht, daß die endocraniellen Organe nicht betroffen sind. Nach den Untersuchungen von Price u. Mitarb. folgen die Leukämiezellen einem präformierten Weg bis zur Invasion in das ZNS-Parenchym.

Nach Infiltration der Wände der oberflächlichen Arachnoidalvenen treten die Blasten zunächst über auf die die Venen umgebende Arachnoidalmembran, die die Arachnoidaltrabekel mit bildet. Zu diesem Zeitpunkt sind nur die oberflächlichen Anteile der Arachnoidea betroffen und der Liquor frei von Blasten. Erst nach Zerstörung des mesothelialen Anteils der Arachnoidea gelangen die Blasten in die Liquor führenden Räume. Danach erfolgt der Befall der tiefen Anteile der Arachnoidea, die den Gefäßverläufen zwischen die darunterliegende graue und weiße Substanz folgt. Zu diesem Zeitpunkt werden durch die Zunahme der leukämischen Zellmassen in den Hirnzwischenräumen der Sulci die kleinen Gefäße komprimiert, noch bevor man in diesem fortgeschrittenen Stadium der Meningiosis leucaemica von einer neuralen Beteiligung sprechen könnte. Wohl sind zu diesem Zeitpunkt klinische Zeichen wie Hirndruck-

symptomatik durch Behinderung des Liquorflusses, Hirnnervensymptomatik und auf Grund einer gestörten Mikrozirkulation eine ZNS-Symptomatik denkbar. Erst nach Zerstörung der Pia-Glia-Membran treten die Blasten in das Hirngewebe über (54). Daraus ist zu schließen, daß der Zeitpunkt vom Übergang der Meningiosis leucaemica in eine ZNS-Leukämie (Parenchyembefall) klinisch nicht eindeutig zu erfassen ist. In der Praxis werden beide Begriffe synonym verwendet.

Eine Meningiosis leucaemica ist auch heute auf Dauer nicht heilbar. Als Ursache dafür fanden Kuo u. Mitarb., daß die Blasten bei der Meningiosis leucaemica zu einem großen Teil sich lange in einer G_0 - oder G_1 -Phase, ohne Anzeichen einer DNS-Synthese lebensfähig erhalten können und so für auch intrathekal verabreichte Medikamente wie Methotrexat oder Cytosin-Arabinosid unempfindlich sind, da diese Medikamente nur auf proliferierende Zellen einwirken (40). Wie die histopathologischen Befunde von Price weiterhin nachweisen, ist die alleinige Berücksichtigung des Liquorbefundes kein ausreichender Parameter zur Beurteilung, ob eine Meningiosis vorliegt. Price fand weiterhin, daß 90% der Patienten mit Nachweis von Blasten im Liquor keine klinischen Symptome aufwiesen, die auf eine Meningiosis hingewiesen hätten (54).

Nach Lampert(42) und Terheggen (66) liegt der Prozentsatz der Patienten, die schon bei Diagnose Blasten im Liquor aufweisen, bei 2-5% bzw. 4%. Die klinischen Daten der 8 von 64 Patienten (= 13%), die im eigenen Patientenkollektiv bei Diagnose eine Beteiligung des Zentralnervensystems aufwiesen, sind in Tabelle 6 a+b aufgeführt. Bei 2 Kindern wurde die klinische Diagnose autoptisch bestätigt, bei 3 Kindern wurde die Diagnose an Hand des Liquorbefundes gestellt, 2 dieser Kinder mit eindeutigen Blastennachweis im Liquor zeigten keine neurologische

Tab. 6a: Beteiligung des Zentralnervensystems und der Meningen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
(Klinische Befunde, Therapie und Verlauf der Erkrankung)

Patient Nr.	Leuko- zyten zahl ($10^9/l$)	Thrombo- zyten zahl ($10^9/l$)	Zytol. Typ	Liquorbefunde Zellzahl (μl)	Eiweiß (mg/dl)	neurologischer Befund	Therapie	Schädel- bestrah- lung	Rezid.freie Zeit	Rezid. Ort	Tod (Zeit nach Diagnose)
5 T.F.	m 1300.	?	SPH	blutig	34.2	ja	VCR/Pred	-	-	-	3 Tage
14 D.D.	m 120.	51.	SPH	10*	35.2	nein	I	1800	3 5/12	ZNS	lebt am 1.3.80 (5 2/12 Jahre)
16 V.F.**	m 76.	32.5	SPH	3	34.7	ja + Sektions- befund	Pred Asparaginase	-	-	-	9 Tage
17 M.H.**	m 596.	98.	UND	8	37.7	ja	I	2400	4/12	KM/Test.	8/12
37 N.C.***	w 93.	82.	SPH	1232*	19.14	nein	II	-	-	-	20 Tage
46 M.K.**	m 1.8	61.	-	2	19	ja	II	2400	7/12	KM→ZNS	lebt am 1.3.80
62 T.S.	m 572.	88.	PAS	2	127	ja	II	1800	-	-	lebt am 1.3.80 5/12
63 J.S.**	w 4.9	66.	UND	36	100	ja	II	1800	Rezid.bei Diagnose	-	lebt am 1.3.80 6/12

* Nachweis von Blasten im Liquor

** Alter über 10 Jahre

*** Alter unter 2 Jahren

Therapie I: nach Pinkel VII (2,8,63,71)

II: nach Westberliner Protokoll (Riehm, 57)

Tab. 6b: Durch ZNS-Leukämie hervorgerufene klinische Symptome

<u>Patient</u>	
5 T.F.	Hirndrucksymptomatik, dissoziierter Hirntod
14 D.D.	unauffälliger Neurostatus
16 V.F.	Facialisparese (einseitig, zentral), Sektionsbefund: Infiltration der Meningen
17 M.H.	Meningismus, komplette Facialisparese rechts, Bell'sches Phänomen, wechselnde Bewußtseinslage, schwache Muskeleigenreflexe
37 N.C.	unauffälliger Neurostatus und Augenfundus, Fontanelle im Niveau
46 M.K.	Stauungspapille (einseitig)
62 T.S.	Stauungspapillen (1dptr)
63 J.S.	Meningismus, Opisthotonus, Brudzinski pos.

Symptomatik. Von 3 Kindern ohne Pleozytose im Liquor wies eines einen erhöhten Liquoreiweißwert (127 mg/dl), alle 3 jedoch eine eindeutige klinische Symptomatik auf (zweimal Stauungspapille, einmal Facialisparese mit Meningismus).

Eine Patientin (Nr. 37) mit einer Blastenzahl von 1232/ μ l im Liquor wurde vor Beginn der Therapie computertomographisch untersucht und ein Hinweis auf eine kortikale Atrophie gefunden mit deutlich gezeichneten Furchen über dem Inselbereich bei erweiterten Hirnstammzisternen. Die Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode zur Erhärtung der Diagnose Meningiosis leucaemica ist noch nicht völlig geklärt. Es wurden bei 30 Kindern mit ALL und malignen Nicht-Hodgkin-Lymphomen vor der ZNS-Therapie 10 Kinder mit auffälligem computertomographischen Befund gesehen (Gutjahr u. Kretzschmar 1979, 32). In dieser Untersuchung konnte jedoch noch nicht geklärt werden, wie weit die gefundenen Veränderungen krankheitsspezifisch sind, zumal Werte für ein Normalkollektiv noch fehlen.

Ebenfalls finden sich häufig EEG-Veränderungen meist im Sinne einer Allgemeinveränderung ersten Grades bei Kindern mit ALL vor Beginn der Therapie (72). In diesem Patientenkollektiv wiesen 23 von 43 vor der Therapie untersuchte Kinder Veränderungen der Grundaktivität im EEG auf. Es konnte gezeigt werden, daß diffuse Verlangsamungen der Grundaktivität auch im Rahmen eines hämatologischen Rezidivs nachweisbar sind (10). Es muß offen bleiben, ob den EEG-Veränderungen nicht doch klinisch nicht erfaßbare pathologisch-anatomische Korrelate des Befalls im Bereich der Meningen mit Encephalopathie auf Grund der oben beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen ohne Nachweis von Blasten im Liquor entsprechen. Deshalb mußte auf ein Heranziehen der EEG-Befunde zur Beurteilung, ob es sich um einen

meningealen Befall handelt, verzichtet werden (30). Ein pathologisches EEG kann jedoch als Hinweis zur Suche nach einem hämatologischen bzw. ZNS-Rezidiv gewertet werden.

b) Mediastinaltumor

Das Vorliegen eines Mediastinaltumors, meist vom Thymus ausgehend, wird allgemein als ein Risikofaktor angesehen (16,22,44,49). Nach Landbeck und Winkler ist eine ALL vom SPH-Typ (Saure Phosphatase-Typ) mit Mediastinaltumor gleichzusetzen mit einem früh leukämisch transformierten lymphoblastischen Lymphom des Thymus mit nachgewiesenem T-Zell-Typ (Blasten vom T-Zell-Typ, oder thymusabhängige Zellen zeigen eine spontane Rosettenbildung mit Hammelerythrozyten, sog. E-Rosetten, 22,58). Die Saure-Phosphatase-Form der ALL mit Mediastinaltumor geht signifikant gehäuft mit einer Leukozytose von über $20 \times 10^9/l$ einher (74). Das Vorhandensein eines Mediastinaltumors ist nach Sullivan jedoch keine *conditio sine qua non* für das Vorliegen einer T-Zell-ALL. Auch die übrigen ALL-Formen können mit Mediastinaltumor vorkommen (65). Weiterhin sind Patienten mit SPH-positiver Leukämie beschrieben, bei denen sich röntgenologisch kein Mediastinaltumor nachweisen ließ, sich jedoch autopsisch ein Thymustumor fand. Im eigenen Kollektiv fand sich 7mal röntgenologisch ein Mediastinaltumor, 3 bei SPH-positiver ALL, je 2 bei ALL vom PAS-Typ bzw. undifferenzierter ALL. 5 dieser Kinder hatten eine initiale Leukozytenzahl von über $20^5 \times 10^9/l$, 3 der nicht SPH-positiven Kinder wiesen eine Leukozytenzahl von über $100 \times 10^9/l$ auf.

c) Testikulärer Befall

Ein leukämischer Befall der Testes wurde bei keinem der 43 Knaben bei Diagnosestellung erfaßt. Da die gegenüber Mädchen erhöhte Sterblichkeit der Knaben im wesentlichen auf den leukämischen Befall des Hodens zurückgeführt wird, empfehlen einzelne Autoren, neben der Größenmessung der Hoden, Nadelbiopsien durchzuführen, um so die häufig klinisch nicht erkennbare Hodenbeteiligung zu sichern und eine prophylaktische Therapie analog der ZNS-Prophylaxe bzw. eine frühzeitige Rezidivbehandlung durchzuführen (39,69).

B. Diagnostik

Entsprechend den klinischen Symptomen, wie Blässe, Fieber und Blutungsneigung, findet sich, bedingt durch die hämatopoetische Insuffizienz in Folge der Knochenmarksinfiltration, im peripheren Blutbild eine Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Diese Veränderungen können jedoch zu Beginn der Erkrankung fehlen. Bei relativer Lymphozytose stellen die pathologischen Blasten in der Regel den größten Anteil der kernhaltigen Zellen.

1. Leukozyten

International ist inzwischen anerkannt, daß die Höhe der Blastenzahl im peripheren Blutbild der wichtigste Faktor bezüglich der Einschätzung der Prognose und des Krankheitsverlaufs ist. In der Regel wird ein Patient mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Blasten zum Zeitpunkt der Diagnose der Gruppe der Risikopatienten zugeordnet. Jedoch geben einige Autoren Werte von 10 bis $50 \times 10^9/l$ Blasten pro Liter als Grenze von niedrigem und hohem Risiko an (3,25,62,65,74). Eine Leukozytenzahl über $100 \times 10^9/l$ wird als sehr ungünstiger Faktor hinsichtlich der Prognose angesehen.

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Leukozytenkonzentration bei Diagnosestellung aller Patienten angegeben. 43 von 64 Patienten (67%) hatten eine initiale Leukozytenzahl von weniger als $25 \times 10^9/l$, 21 eine Leukozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$ (= 33%), 50% der Patienten hatten eine Leukozytenzahl unter $10 \times 10^9/l$. 7 von 21 Kindern der Risikogruppe hatten mehr als 100×10^9 Leukozyten im peripheren Blutbild (= 11% des Gesamtkollektivs). Die Verteilung der Leukozytenzahlen unterscheidet sich nur unwesentlich von den Patientenkollektiven anderer Autoren (16,57).

Tab. 7: Klinischer Verlauf in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose. Mittelwert: $72 \times 10^9/l$, Extremwerte: $0,2 \times 10^9/l$, $1300 \times 10^9/l$

Leukozyten Zahl bei Diagnose ($\times 10^9/l$)	n	Verlauf im 1. CCR	lebend mit Rezidiv	ZNS-Leukämie (I=initial, R=b. Rezidiv)	ver- storben (Gesamt- zahl)	verstorben in den ersten 4 Wochen
unter 2	4	2	1	I: 1, R: 1	1	1
2 - 10	28	16	5**	I: 1, R: 3	7	0
10 - 25	11	8	2	I: 0, R: 2	1	1
unter 25	43	26	8	I: 2, R: 4	9	2
25 - 50	7	5	0	I: 0, R: 2	2	0
50 -100	7	0	2	I: 2, R: 2	5	2
100 -500	4	1	1	I: 1, R: 1	2	1
über 500	3	1	0	I: 3, R: 1	2	1
über 25	21	7	3	I: 6, R: 6	11	4

** 2 Patienten mit Rezidiv bei Diagnose

In Tabelle 8 sind die Risikopatienten mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten bei Diagnosestellung aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht und dem Jahr der Erkrankung. Es zeichnet sich dabei eine deutliche Zunahme der Knabenwendigkeit in dieser Gruppe (3,2 männlich : 1 weiblich) im Vergleich zum Gesamtkollektiv (1,78:1) ab.

Tab. 8: Verteilung der Risikopatienten (mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten bei Diagnose) nach dem Jahr der Diagnosestellung und Geschlechtsverteilung. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der jeweils in diesem Jahr erkrankten Patienten an.

Jahr der Diagnose	Anzahl der Patienten mit mehr als ($25 \times 10^9/l$ Leukozyten)		Geschlechtsverteilung	
			männlich	weiblich
1973	1	(8)	1	-
1974	1	(5)	1	-
1975	6	(11)	6	-
1976	4	(6)	2	2
1977	2	(6)	2	-
1978	3	(14)	1	2
1979	4	(14)	3	1
Summe	21	(64)	16 (41)	5 (23)

2. Hämoglobin

Die Streuung des Hämoglobingehalts des Blutes bei Aufnahme reichte von 2,2 g/dl bis 15,5 g/dl. 17% der Patienten wiesen eine normale Hämoglobinkonzentration auf (über 11 g/dl). 36% hatten eine ausgeprägte Anämie mit einem Hb-gehalt von unter 7 g/dl.

Tab. 9: Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme mit Geschlechtsverteilung

Hb (g/dl)	n	männlich	weiblich
unter 7	23	15	8
7 - 11	30	18	12
über 11	11	8	3

3. Thrombozyten

Die Höhe der Thrombozytenzahl im peripheren Blut spielt weniger für die langfristige Prognose eine Rolle als für das Risiko der Frühsterblichkeit (innerhalb der ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung) in Verbindung mit einer Produktionskoagulopathie und Infekten. Die Frühsterblichkeit ist nach George (1977) in der Gruppe der Patienten mit initialen Thrombozytenzahlen unter $25 \times 10^9/l$ um das dreifache höher (23). In unserem Patientenkollektiv verstarb einer von 8 Patienten mit einer initialen Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ innerhalb der ersten 4 Wochen (Tabelle 4). Eine unter $100 \times 10^9/l$ erniedrigte Thrombozytenzahl wiesen 60% der Patienten auf bei einer Streubreite von 3,8 bis $400 \times 10^9/l$ Thrombozyten. Bei einem am 3. Tag nach Diagnose verstorbenen Knaben fehlte die Angabe der initialen Thrombozyten. Auffälligkeiten in der Geschlechtsverteilung ergaben sich nicht.

Tab. 10: Thrombozytenzahl bei Diagnose

	Unter $100 \times 10^9/l$	Ober $100 \times 10^9/l$
männlich	24	16
weiblich	14	9
Summe	38	25

4. Knochenmark

Zur Sicherung der Diagnose wird bei jedem Patienten eine Knochenmarkspunktion je nach Alter im Bereich des Tibiakopfes (bis 6 Monate), des Beckenkamms, bzw. bei älteren Kindern sternal durchgeführt und nach Färbung nach Pappenheim beurteilt. Je nach Blastenanteil wird ein M_1 - bis M_3 -Mark (bis 5%, bis 25%, bzw. über 25% Leukämiezellen bei 200 ausgezählten kernhaltigen Zellen) unterschieden. Bis auf 2 Kinder wiesen alle ein M_3 -Mark auf.

5. Zytochemische Klassifizierung

Eine Unterteilung und Abgrenzung gegenüber anderen Leukämieformen kann an Hand von zytomorphologischen, zytochemischen und immunologischen Methoden erfolgen. Leider liegen noch keine international einheitlichen Kriterien der Beurteilung vor, so daß es bis heute keine allgemein anerkannte Nomenklatur insbesondere in der Unterteilung der ALL in prognostisch unterschiedlich zu bewertende Gruppen gibt (69). Dadurch ist der Vergleich verschiedener Studien erschwert. Zudem ist das Ergebnis zytomorphologischer und zytochemischer Methoden nicht zuletzt abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und des Laborpersonals.

Die zytochemischen Untersuchungen wurden anfänglich bei Prof. Löffler, Gießen, später bei Prof. Leder, Kiel, mitbefundet. Regelmäßig durchgeführt wurden drei Färbemethoden, die Peroxydase-Reaktion (POX) nach Graham-Knoll zur Abgrenzung der myeloischen Leukämie, die Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reaktion, mit der Polysaccharide im Zytoplasma nachgewiesen werden (Merker 1963, 48), sowie der Nachweis der Saure-Phosphatase (SPH). Bei der PAS-Reaktion wurden schollige bis grobschollige

Reaktionen bei über 20% der Blasten als positive Reaktion gewertet. PAS-Typen sind als prognostisch günstige Leukämieformen zu beurteilen. Bei der SPH-Reaktion wurde nur die kräftige paranukleäre Reaktion gewertet. Weitere Reaktionen, wie die α -Naphthylacetat-Esterase-Reaktion (EST) und die Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase, wurden nicht immer durchgeführt und konnten deshalb nicht berücksichtigt werden. Nach Winkler u. Mitarb. (1977) kommt einer granulären PAS-Reaktion und einer schwach diffusen bzw. granulären SPH-Reaktion keine prognostische Bedeutung zu. Er meint aber, daß Patienten mit einer positiven Esterase-Reaktion der Stärkegrade 1 bis 2 nach Löffler durch einen besonderen Krankheitsverlauf gekennzeichnet seien (74). Bei zytochemisch negativen Reaktionen handelt es sich um eine undifferenzierte, prognostisch als günstig zu bewertende ALL. Tabelle 11 gibt die Häufigkeitsverteilung der Klassifizierung mit Geschlechtsverteilung an. Bemerkenswert ist der hohe Anteil des SPH-Typs mit schlechter Prognose. Eine verstärkte Knabenwendigkeit im Vergleich zum übrigen Kollektiv fand sich im Gegensatz zu den Untersuchungen von Gaedicke u. Mitarb. (1977) nicht (22).

Tab. 11: Geschlechtsverteilung der zytochemischen Befunde

Zytochemischer Typ	männlich (n= 41)	weiblich (n= 23)	Summe	
PAS	18	9	27	47%
SPH	9	6	15	26%
UND	10	6	16	27%
kein Befund	4	2	6	

In den letzten Jahren setzt sich eine Klassifizierung nach immunologischen Verfahren immer mehr durch, da sie eine gute Aussage bezüglich der Prognose erlaubt. Auf Grund von Oberflächenmarkern der Zellmembran unterscheidet man thymusabhängige (T-Zellen) Lymphozyten durch Rosettenbildung mit Hammelerythrozyten von knochenmarkabhängigen B-Lymphozyten, deren Oberflächenimmunglobuline sich immunfluoreszenzoptisch darstellen lassen. Ein sehr geringer Anteil zeigt beide Eigenschaften und wird dem B-Zell-Typ wegen der gleichen sehr schlechten Prognose zugeordnet. Bei 70-85% der kindlichen ALL lassen sich solche Zell-Marker nicht nachweisen. Diese werden als O-ALL oder common-ALL mit guter Prognose bezeichnet. Ihnen entspricht in der Klassifikation nach zytochemischen Methoden die Gruppe der PAS und der undifferenzierten ALL. Der SPH-Typ entspricht mit hoher Wahrscheinlichkeit dem T-Zell-Typ und wird in seiner Häufigkeit mit 15 bis 20% der kindlichen ALL angegeben. B-Zell-Leukämie (einschließlich des T-B-Zell-Typs) werden in 1 bis 2% der Fälle gesehen (16,44,58).

Seit 1975 wurden die Blasten der Patienten auf ihre T- bzw. B-Eigenschaften zunächst sporadisch, inzwischen regelmäßig untersucht. Eine statistische Auswertung ist deshalb zur Zeit noch nicht gerechtfertigt. Es sei nur angemerkt, daß sich unter den seit Februar 1975 erkrankten Kindern (n= 46) 8 Kinder mit einer T-Zell-Leukämie (= 17%) und ein Knabe mit Verdacht auf B-Zell-Leukämie fanden.

C. Therapie

1. Therapiepläne

Die Behandlung der Leukämie erfolgt in drei Phasen:

- I. Remissionsinduktion
- II. ZNS-Prophylaxe
- III. Remissionserhaltung

Die Patienten wurden nach folgenden Behandlungsplänen therapiert:

- a.) Therapieplan der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter in Anlehnung an das Therapieprotokoll VII von Pinkel u. Mitarb. mit Modifikation der Bestrahlungsdosis in Phase II und Variation der Phase III nach Wehinger (2,8,63,71) (Tabelle 12).
- b.) Intensivierung der Induktionsphase nach Riehm u. Mitarb. mit Modifikation der Bestrahlungsdosis und Übernahme in die Erhaltungstherapie entsprechend Therapieplan 1. (57)(Abb. 2).
- c.) Lymphosarkomschema (LSA₂L₂-Protokoll) (75) (Abb. 3 und 3a).

Tab. 12: a) Therapieplan nach Pinkel VII

Behandlungsphase	Therapie	Dauer
Remissionsinduktion	PRED. 60 mg/m ² /Tag p.o. VCR 2 mg/m ² /Woche i.v.	4-6 Wochen
ZNS-Prophylaxe	Schädelbestrahlung (2400/1800 R HD ⁶⁰ Co) mit gleichzeitig MTX 10 mg/m ² i.th. (5x) 6-MP 50 mg/m ² /Tag p.o.	3 Wochen
Remissionserhaltung	6-MP 50 mg/m ² /Tag p.o. MTX 20 mg/m ² /Woche p.o./i.v. CYC 200 mg/m ² /Woche p.o./i.v. oder 6-MP 50 mg/m ² /Tag p.o. MTX 20 mg/m ² /Woche p.o./i.v. oder 6-MP 50 mg/m ² /Tag p.o. MTX 75-100 mg/m ² /2 Wochen p.o./i.v. oder 6-MP 50 mg/m ² /Tag p.o. alternierend mit MTX 75-150 mg/m ² /2 Wochen i.v. x 4 und CYC 600 mg/m ² /2 Wochen i.v. x 4	2-3 Jahre
Reinduktion	PRED/VCR	alle 3 Monate im 1. Jahr

b.) Therapieschema nach Riehm u. Mitarb.

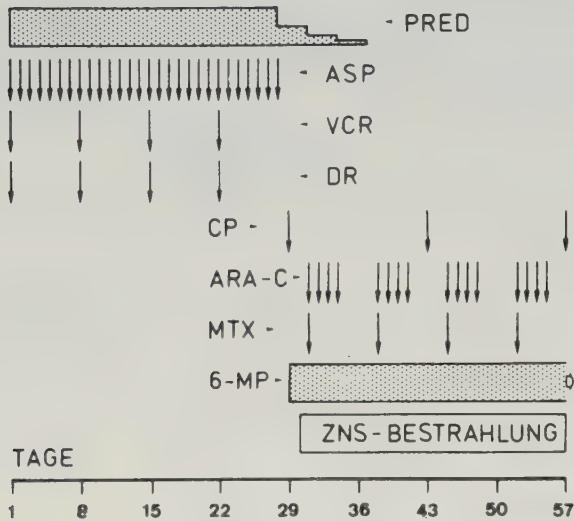


Abb. 2: Therapieschema nach Riehm u. Mitarb.

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über den 8-wöchigen Plan zur Induktionstherapie (nach Riehm, 57). Pfeile bedeuten intravenöse und intrathekale Injektionen. Pred, Prednison, 2,5 mg/kg KG 28 Tage lang in 2 Tagesdosen, Abbau in 3 Etappen à 3 Tage mit 1/2, 1/4 und 1/8 der Anfangsdosis; ASP, L-Asparaginase, 200 E/kg KG i.v. 28 Tage; VCR, Vincristin, 0,06 mg/kg/KG i.v. x 4, maximale VCR-Einzeldosis 2,5 mg; DR, Daunorubicin, 1,0 mg/kg KG i.v. x 4; CP, Cyclophosphamid, 40 mg/kg/KG i.v. x 3; ARA-C, Cytosin Arabinosid, 3,0 mg/kg KG i.v. x 16; MTX-Einzeldosis 20 mg; 6-MP, 6-Mercaptopurin, 2,5 mg/kg KG 28 Tage lang in einer Tagesdosis oral. Schädelbestrahlung 1800/2400 R ^{60}Co .

c) Polychemotherapieplan für Lymphosarkome (LSA₂L₂)

Induktion und Konsolidation

Behandlungstage

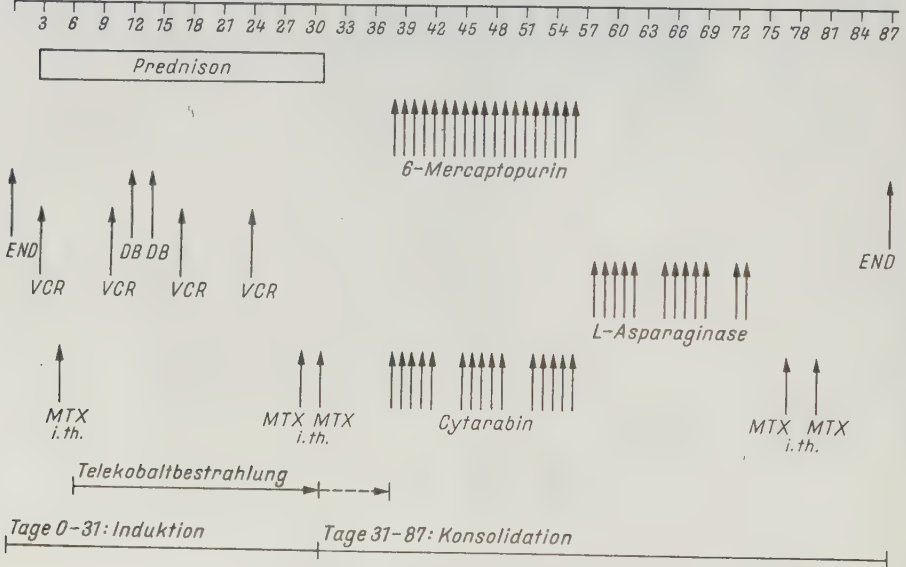
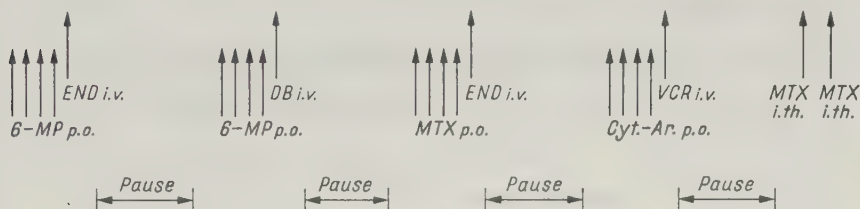
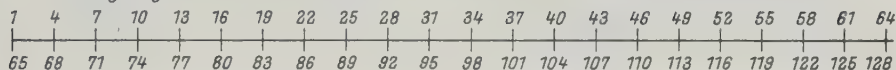


Abb. 3: Induktionsphase und Konsolidationsphase des Lymphosarkom-schemas (nach Gutjahr, 1975). END, Cyclophosphamid, Endoxan^(R) 1200 mg/m²; CVR, Vincristin 1,5 mg/m²; DB, Daunoblastin^(R), Daunorubicin 60 mg/m²; Prednison 60 mg/m²; 6-Mercaptopurin, Purin-Nethol^(R) 40 mg/m²; Cytarabin, Alexan^(R) 150 mg/m²; L-Asparaginase, Crasnitin^(R) 60000 E/m²; MTX, Methotrexat^(R) intrathekal 6,25 mg/m²; alle Angaben pro Dosis, in der Induktionsphase zusätzlich Großfeld-Radiotherapie und prophylaktische Schädelbestrahlung (⁶⁰Co, Dosis 4000 R HD bzw. 2400/1800 R HD).

Erhaltungsphase (Beginn am 101. Tag)

Behandlungstage



Zyklische Wiederholung

Abb. 3a: Zyklische Therapie in der Erhaltungsphase, 2 Jahre:

END, 600 mg/m², DB 45 mg/m², VCR 1,5 mg/m², 6-MP,
6-Mercaptopurin 60 mg/m², MTX 10 mg/m², Cyt-Ar,
Cytarabin 150 mg/m².
Lymphosarkomschema (nach Gutjahr, 1975).

2. Modifikation der Therapiepläne

In der Induktionsphase wurde insbesondere bei hohen initialen Leukozytenzahlen die Therapie meist für einige Tage nur mit Prednison begonnen. Bei der Behandlung nach Pinkel erhielten 7 Kinder mehr als 5x eine VCR-Injektion, 6 Kinder erhielten zusätzlich Daunoblastin, 3 Kinder L-Asparaginase, je eines dieser Risiko-Kinder erhielt weiterhin Cyclophosphamid oder MTX.

3. ZNS-Prophylaxe

Die prophylaktische Schädelbestrahlung wurde stets erst nach Erreichen der hämatologischen Remission mit ^{60}Co durchgeführt. Das Bestrahlungsfeld wird so gewählt, daß alle meningealen Areale sowie der Retro-orbitalraum mit dem gesamten Nervus opticus und der Bereich der oberen 2 Halswirbel erfaßt werden. Ausgeblendet wird der Gesichtsschädel mit den Bulbi optici.

Bestrahlt wurde in einschleichender Dosis von 50 bis 200 R pro Tag bei opponierenden Feldern mit einer Herdtiefe von 6 cm bei einem Fokus-Herd-Abstand von 60 cm bis zu 5mal pro Woche bis zu 1800 bzw. 2400 R HD. Bei einem 5 Monate alten Mädchen wurde die Dosis auf 1200 R reduziert. Keine Bestrahlung erhielt je 1 Kind unter Therapie nach Pinkel und LSA_2L_2 -Plan. Unter dem Pinkelschema wurde 14mal mit 1800 R, 19mal mit 2400 R bestrahlt, unter der Therapie nach Riehm erhielten 16 Kinder 1800 R HD bzw. 4 Kinder 2400 R HD auf das Endocranium. Während der Schädelbestrahlung wurde Methotrexat 5mal in einer Dosierung 10 mg/m^2 bei der Therapie nach Pinkel und 4mal $0,5 \text{ mg/kg KG}$ bei dem Westberliner Protokoll intrathekal verabreicht und mit der täglichen oralen Gabe von 6-Mercaptopurin begonnen.

Von den beiden Kindern, die keine craniale Bestrahlung erhalten hatten, erhielt ein Kind eine einmalige Gabe von MTX intrathekal. Dieser Knabe erlitt 4 Monate später ein ZNS-Rezidiv. Das Mädchen, das weder Bestrahlung noch MTX intrathekal erhalten hatte, lebt seit 7 Jahren in erster Vollremission. Die Schädelbestrahlung wurde in der Regel von den Kindern gut toleriert, wenn auch einige über Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen klagten. Bei Kleinkindern war häufig eine Sedierung bzw. auch Kurznarkose zur strengen Einhaltung der Bestrahlungsfelder nötig. Die Bestrahlungsbehandlung wurde bei schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bzw. bei Granulozytopenie nur kurzfristig unterbrochen.

4. Therapie in der Erhaltungsphase

In der III. Phase der Behandlung nach Pinkel wurde nach den Vorschlägen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung verfahren. Jedoch kamen auch alle drei von Wehinger vorgeschlagenen Varianten zur Anwendung (25). Wehinger fand allerdings, daß rückblickend sich keine Änderungen hinsichtlich des Verlaufs oder der Prognose ergaben (71).

5. Steuerung der Chemotherapie

Die Steuerung der Chemotherapie geschah in erster Linie anhand des Blutstatus und des klinischen Zustands des Patienten. Die Therapie wurde unterbrochen bei einer Leukozytenzahl von unter $1 \times 10^9/l$ sowie einer absoluten Granulozytenzahl von unter $0,4$ bis $0,5 \times 10^9/l$. Die Dosen der Zytostatika wurden halbiert bei einer Leukozytenzahl unter $2,5 \times 10^9/l$, bzw. einer Granulozytenzahl von weniger als $0,8 \times 10^9/l$ oder bei einer Lymphozytose von unter 10 rel.%, verbunden mit Fieber.

In der Phase der Remissionserhaltung gaben wir die vorgesehenen Zytostatika in voller Dosis bei einer Leukozytenzahl von über $2,5 \times 10^9/l$. Bei darunterliegenden Werten wurde die Dosis je nach Schweregrad der Granulozytopenie reduziert oder kurzfristig ausgesetzt, in der Regel für höchstens eine Woche.

In der Induktionsphase mußte bei der Therapie nach dem Westberliner Protokoll bei 2 Kindern die Gabe von Asparaginase wegen anaphylaktischer Reaktionen unterbrochen werden.

6. Begleitende Therapiemaßnahmen

Gegen eine Reihe von Nebenwirkungen der eingreifenden Chemotherapie können prophylaktische Maßnahmen getroffen werden. Neben den allgemeinen Richtlinien zur Hygiene, wie Händedesinfektion, Schutz vor Infektionsträgern oder Raumesinfektion, sollten sich trotz der hohen Infektanfälligkeit des neuerkrankten bzw. unter Induktionstherapie stehenden Kindes alle Maßnahmen im Rahmen des für den Patienten Erträglichen bewegen. Die Frage der Isolierung dieser Patienten wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beantwortet (21,69). Kontrollierte Studien haben einen Vorteil der Behandlung in isolierten Räumen mit gefiltertem Luftstrom nicht nachweisen können.

Ähnliches gilt für die prophylaktische Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika zur Darmsterilisation (69). Wir vertreten die Ansicht, daß gerade in der Anfangszeit der Behandlung eine soziale Isolierung des Patienten, soweit vertretbar, unterbleiben sollte, da nicht nur für das erkrankte Kind, sondern auch für die engsten Familienangehörigen ein möglichst enger Kontakt notwendig ist, um die psychische Stabilität zu erreichen, die zur Überwindung der Erkrankung erforderlich ist.

Jede Punktion der Haut sollte erst nach gründlicher Antisepsis vorgenommen werden. Bei gefährdeten Patienten sollte eine Pflege jeder Hautläsion mit fungiziden Farbstofflösungen erfolgen (z.B. Pyoktanin, Brilliantgrün). Intramuskuläre Injektionen sollten wegen Blutungsneigung und Infektionsgefahr unterbleiben. Eine optimale Körperpflege, wie z.B. die Mundpflege, ist notwendig insbesondere bei Auftreten von Ulcerationen im Schleimhautbereich. Manipulationen im Mundbereich, wie Zähneputzen sind bei Thrombozytopenie sowie bei Granulozytopenie wegen Blutungsneigung bzw. Sepsisgefahr zu unterlassen.

Neben einer gründlichen Pflege mit zeitweilig erforderlicher intensiver Überwachung sind einige prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer Nierenschädigung z.T. schon vor Behandlungsbeginn erforderlich.

1. Eine reichliche Flüssigkeitszufuhr mit mindestens 2500 ml/m² KOF und Tag per os oder als Dauertropfinfusion.
2. Allopurinol (Zyloric^(R)) 200 bis 300 mg/m² KOF und Tag auf 3 Dosen verteilt) zur Vermeidung einer pathologischen Harnsäurebildung durch Hemmung der Xanthinoxidase.
3. Alkalisierung des Urins mittels Natriumbicarbonat (3-4 g/m² KOF und Tag per os oder Infusion) auf einen pH von über 7, um ein Auskristallisieren von Harnsäure und den Harnsäurevorstufen Xanthin und Hypoxanthin zu vermeiden.
4. Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz, um erste Anzeichen einer Oligurie zu erfassen.
5. Tägliche Kontrolle der Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushalts, da u.a. auch massive Niereninfiltrationen metabolische Probleme bieten können (21).

Eine routinemäßige antibiotische Behandlung wurde nicht durchgeführt. Bei erhöhter Infektionsgefahr oder Fieber unklarer Ursache wurden Hyperimmunglobuline verabreicht. Bei Fieber und Neutropenie wurden auch ohne Keimnachweis Breitbandantibiotika gegen gram-negative Keime eingesetzt. Ebenfalls war bei Fieber und Lymphopenie eine Antibiose gerechtfertigt. Bei einer Anämie von unter 7 g/dl bei Blutungsneigung oder bei schweren Begleitinfekten auch frühzeitiger wurde wenn möglich Frischblut oder Erythrozytenkonzentrat (10 ml/kg KG/24 Stunden) transfundiert, bis ein Hämoglobingehalt von 10-12 g/dl erreicht wurde.

Bei Thrombozytopenie wurde nur in den seltensten Fällen eine Transfusion von Thrombozytenkonzentrat erforderlich. Diese Maßnahme ist nur bei ernsthaften Blutungen oder Infektionen, verbunden mit einer Thrombozytopenie um 10×10^9 , gerechtfertigt (69). Häufiger wurde das Phospholipid Fibracel^(R) angewendet (300 mg dieses Präparats entsprechen der Aktivität des Plättchenfaktors 3 von 10^{11} Thrombozyten entsprechend einem Plättchenkonzentrat von 6-8 Spendern) (20) oder Gerinnungsfaktoren substituiert.

Teil III: ERGEBNISSE

Zur Beurteilung des Erfolgs in der antileukämischen Therapie werden die Kriterien a) Häufigkeit der kompletten Remission durch die Induktionstherapie, b) Überlebenszeit nach Diagnosestellung, c) Remissionsdauer und d) Häufigkeit sowie Art der Rezidive untersucht. Dabei wird der Einfluß der Faktoren a) Leukozytenzahl bei Diagnosestellung, b) zytochemische Klassifizierung, c) Anamnesedauer, d) Alter und e) Geschlecht des Patienten auf die Prognose berücksichtigt. Zunächst werden die Ergebnisse des Gesamtkollektivs unabhängig von den drei angewandten Therapieplänen dargestellt, bevor die Therapieerfolge der Behandlung nach Pinkel und nach Riehm einander gegenübergestellt werden und auf spezielle Fragestellungen in Zusammenhang mit leukämischem ZNS-Befall und der Prophylaxe zur Verhinderung einer Meningiosis leucaemica eingegangen wird.

A. Gesamtkollektiv

1. Resultate der Induktionstherapie einschließlich interkurrenter Todesfälle in den ersten 4 Wochen

Von den 64 Patienten, die wegen ALL behandelt wurden, verstarben 6 Kinder in der Phase der Induktionstherapie, 3 bis 20 Tage nach Aufnahme in die Klinik. Tabelle 4 (S. 7) faßt die klinischen Daten bei Diagnosestellung, die durchgeführte Behandlung, Überlebenszeit und Todesursache zusammen. Beide Geschlechter sind bei den frühen Todesfällen gleichmäßig betroffen. 4 Kinder kamen in einem prognostisch ungünstigen Alter (jünger als 2 Jahre oder älter als 10 Jahre) zur Aufnahme. 4 Kinder wiesen eine Leukozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$,

ein Knabe sogar 1300×10^9 Blasten pro Liter auf, ein weiterer nur $0,2 \times 10^9/l$. Kein Kind wies normale Thrombozytenwerte auf, 5 der 6 Kinder hatten zum Teil eine deutliche Anämie. Bei der Hälfte der interkurrent Verstorbenen ließ sich eine ZNS-Leukämie nachweisen. Die 4 Kinder, die sich zytochemisch dem Saure-Phosphatase-Typ zuordnen ließen, sind identisch mit den Kindern, die eine hohe Leukozytenzahl aufwiesen. 3 Kinder wurden nach dem Schema nach Riehm behandelt, 2 erhielten zusätzlich zu Vincristin und Prednison noch L-Asparaginase.

Als Todesursache fand sich zweimal eine massive Bronchopneumonie, einmal eine ausgeprägte Lungenblutung mit Hypoxiefolge, ein Kind verstarb an einer Enterocolitis bei Sepsis. Bei dem Knaben mit $1300 \times 10^9/l$ Leukozyten, der 3 Tage nach Aufnahme verstarb, fanden sich im ZNS autoptisch kirschgroße Einschmelzungsherde und multiple kleinere Blutungen.

Von den übrigen 58 Patienten wurden 34 nach Pinkel, 20 nach Riehm und 4 nach dem LSA_2L_2 -Schema behandelt. Alle durchliefen eine vollständige Induktionsphase. Insgesamt 10 Kinder erreichten innerhalb von 4-6 Wochen keine komplette Vollremission.

Von den nach Pinkel behandelten Kindern erreichten 8 erst durch den Einsatz einer zusätzlichen Medikation die Vollremission nach der 6. Behandlungswoche (s. Tab. 13). Bei einem weiteren Kind fehlt der Kontrollbefund des Knochenmarks nach der 6. Woche (Pat. Nr. 4), so daß 33 der 34 nach Pinkel behandelten Kinder mit Sicherheit eine komplette Remission erreichten, davon 25 innerhalb von 4-6 Wochen.

Von den 9 Kindern, die unter der Induktionstherapie nach Pinkel die Vollremission nicht innerhalb von 4-6 Wochen erreichten, leben 4 Kinder

am 1.3.1980 in 1. CCR (4 $1\frac{1}{2}$ bis 6 $7\frac{1}{2}$ Jahre nach Diagnose). 5 Kinder erlitten ein Rezidiv. Bei einem Knaben trat das Knochenmarksrezidiv 4 $1\frac{1}{2}$ Jahre nach Diagnosestellung auf, 2 $3\frac{3}{4}$ Jahre nach Absetzen der Therapie. Er lebt seit 23 Monaten in 2. CCR. Ein persischer Knabe lebt mit Rezidiv im Ausland, ohne daß objektive Daten über den klinischen Zustand vorliegen.

Von den 20 nach Riehm behandelten Kindern konnte ein Patient, der schon bei Diagnose ein Rezidiv aufwies, nur eine Teilremission erreichen (Patient Nr. 63).

Die 4 Kinder, die nach dem LSA₂-L₂-Schema behandelt wurden, waren nach der Induktionsphase in Vollremission.

2. Behandlungspläne und Krankheitsverläufe im Beobachtungszeitraum

1.1.1973 bis 1.3.1980

Tabelle 14 gibt den Stand der Behandlungsverläufe des Gesamtkollektivs (n = 64) in dem Beobachtungszeitraum von 7 $2\frac{1}{2}$ Jahren an, aufgeschlüsselt nach der Zeit seit Diagnosestellung. Von den 64 Patienten lebten am 1.3.1980 44 (69%), davon 33 Kinder in 1. CCR (52%), 2 lebende Kinder hatten ein Rezidiv bei Diagnosestellung.

37 Kinder lagen im Beobachtungszeitraum bis zu 2 Jahren nach Diagnose, davon verstarben 15 Kinder (bei insgesamt 20 Verstorbenen im vollen Beobachtungszeitraum).

Nach der 5-Jahresgrenze verstarb nur noch ein Knabe, der nach dem Therapieprotokoll von Riehm behandelt worden war und 2 $6\frac{1}{2}$ Jahre nach einem Knochenmarksrezidiv ein isoliertes ZNS-Rezidiv erlitten hatte, an einer Pneumokokkensepsis (Patient Nr. 11). Von den 10 Kindern, die über mindestens 5 Jahre beobachtet werden konnten, leben 7 Kinder in 1. CCR, ein Knabe 21 Monate nach einem isolierten ZNS-Rezidiv und ein weiterer Knabe nach einem Knochenmarksrezidiv.

Tab. 13: Patienten mit Teilremission nach 4-6-wöchiger Induktions-
therapie. Alle Patienten außer Patient Nr. 63 wurden nach
Pinkel VII behandelt.

Patient Nr.	Zusatz- therapie	KM-Befunde nach Induktions- therapie (Woche/Befund)		Remission danach erreicht	Rezidiv (R) ver- storben (V) unter Therapie (Zeit nach Diagnose)	Stand der Behandlung (1.3.1980)
1 A.B.	1x VCR	5	25%	ja	nein	lebt in 1. CCR
4 C.F.	1x VCR	6	M ₂ -Mark	kein Bef.	R (16 Mon.) V (18 Mon.)	-
7 A.H.	3x VCR, CYC	6	25%	ja	nein	lebt in 1. CCR
8 T.K.	1x VCR	7	10%	ja	nein	R (2 ⁸ /12 nach Therapieende) 2. CCR
10 C.G.	1x VCR, L-Asp	8	10%	ja	nein	lebt in 1. CCR
14 D.D.	DB, L-Asp	7	M ₃ -Mark	ja	R (3 ⁶ /12) n.Diagnose	lebt nicht unter ambulanter Kontr.
18 P.I.	1x VCR	5	M ₂ -Mark	ja	R (1 ¹⁰ /12) V (2 ¹⁰ /12)	-
23 C.T.	2x VCR	7	12%	ja	nein	lebt in 1. CCR
27 B.T.	4x DB	5	M ₂ -Mark	ja	R (2 ⁴ /12) V (2 ⁷ /12)	-

63 J.S.	-		M ₃ -Mark		Rezidiv bei Diagnose	

CCR : Complete continuous remission (= 1. anhaltende Vollremission)

VCR : Vincristin

MTX : Methotrexat

DB : Daunoblastin

L-Asp: L-Asparaginase

CYC : Cyclophosphamid

Tab. 14: Stand der Behandlungspläne und Krankheitsverläufe des Gesamtkollektivs (n = 64) im Beobachtungszeitraum 1.1.1973 bis 1.3.1980

Zeit nach Diagnose	Zahl der Ver- storbenen (n = 20)	Zahl der Lebenden (1.3.80) (n = 44)	Lebend in 1. Voll- remission (n = 33)	Gesamtzahl der Patienten (n = 64)
bis 1 Monat	6	-	-	6
1 - 12 Monate	2	12**	8	14
1 - 2 Jahre	7*	10	9	17
2 - 3 Jahre	2	6	4	8
3 - 4 Jahre	2	4	3	6
4 - 5 Jahre	-	3	2	3
5 - 6 Jahre	1	5	4	6
6 - 7 Jahre	-	3	2	3
7 - 8 Jahre	-	1	1	1

*, ** Anzahl der Patienten, die bei Diagnosestellung schon ein Rezidiv aufwiesen.

3. Überlebenszeit

Für die nachfolgenden Untersuchungen zur Überlebenszeit und Remissionsdauer wurde die Product-limit-Methode von Kaplan und Meier (1958, 38) angewandt. Die notwendigen Rechnungen erfolgten mittels des Programms 1 L aus der 1977er P-Serie der "Biomedical Computer Programs" (vgl. Dixon, 13) *.

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4 endet mit 67 Monaten, da zu diesem Zeitpunkt der Verstorbene mit der längsten Überlebenszeit starb (Patient Nr. 11). Hierdurch wird der Tatsache Rechnung getragen, daß in Studien, deren Verlaufszeit kürzer ist als die maximal mögliche Überlebenszeit, die Kaplan-Meier-Rate für Zeitpunkte, jenseits derer nur sehr wenige Todesfälle beobachtet wurden, statistisch als extrem unzuverlässig zu betrachten sind (6).

Nach 3 Jahren leben noch 47 von 64 Patienten bei einem Niveau der Überlebenskurve von 66% (Standardabweichung 7). Die Kurve zeigt zwischen 4 und 5 Jahren ein Plateau bei 58% (Standardabweichung 8).

* Die Berechnungen wurden im I.M.S.D. Mainz, Direktor Professor Dr. J. Michaelis, durchgeführt.

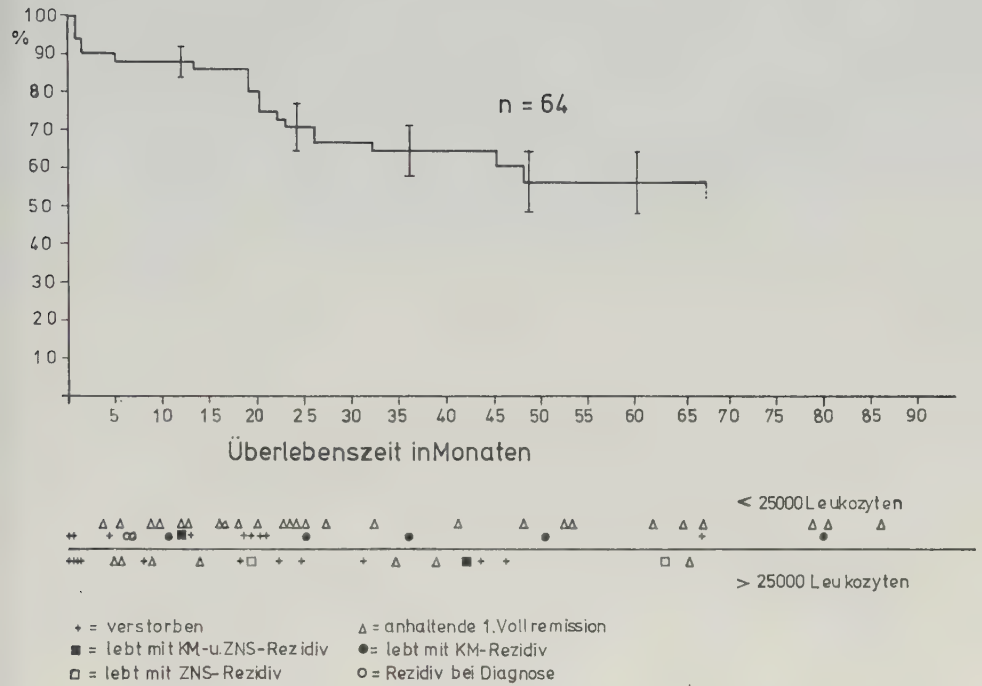


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv (Standardabweichungen sind jeweils bei den vollen Jahren eingetragen). Im Patientendiagramm ist jeder einzelne Patient nach der initialen Leukozytenzahl und der Verweilzeit in der Studie aufgeführt (Verweilzeit bezogen auf die Zeit zwischen Diagnose und Sterbedatum, bzw. 1.3.1980).

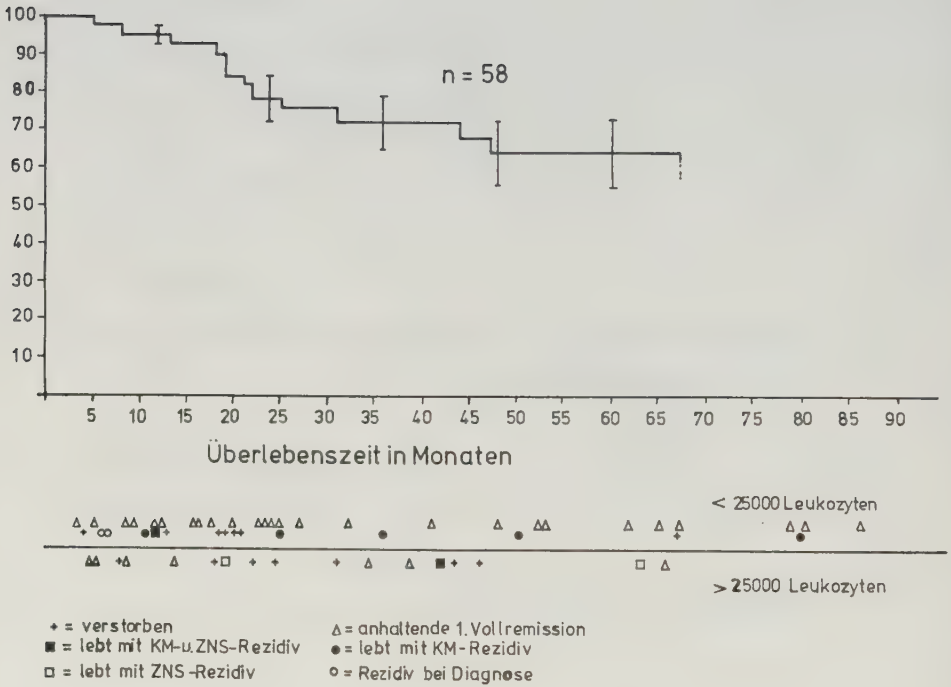


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 58 Patienten, die eine vollständige Induktionsphase durchliefen. (Nicht berücksichtigt sind die interkurrent Verstorbenen, n = 6). Patientendiagramm entsprechend Abb. 4.

Das Niveau der Kaplan-Meier-Kurve liegt nach 3 Jahren bei 73% (Standardabweichung 7), nach 4-5 Jahren bei 64% (Standardabweichung 9).

4. Remissionsdauer und 1. Rezidiv

Ende Dezember 1979 wurde der letzte in die Studie aufgenommene Patient auf die Erhaltungstherapie eingestellt. 33 der 58 Kinder, die die Induktionsphase überlebten, waren am Stichtag (1.3.80) in 1. CCR. Von den 3 Kindern, die bei Diagnosestellung schon ein Rezidiv aufwiesen (Patienten Nr. 15,60,63), leben noch 2 Kinder, davon eines in Vollremission, das andere in Teilremission.

Tabelle 15 gibt die Anzahl der Patienten an, die sich nach 1 bis 5 Jahren nach Diagnose in 1. CCR befinden, mit der zugehörigen Kaplan-Meier-Rate (Vgl. Abb. 6).

Tab. 15: Nach Kaplan und Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, 1 bis 4 Jahre ab Diagnose rezidivfrei zu überleben (Gesamtkollektiv).

Zeit nach Diagnose	Zahl der Patienten in 1. CCR	Kaplan-Meier-Rate	Standardabweichung
1 Jahr	46	80,7	5,52
2 Jahre	40	66,5	6,97
3 Jahre	36	53,8	8,03
4 Jahre	34	46,1	8,57

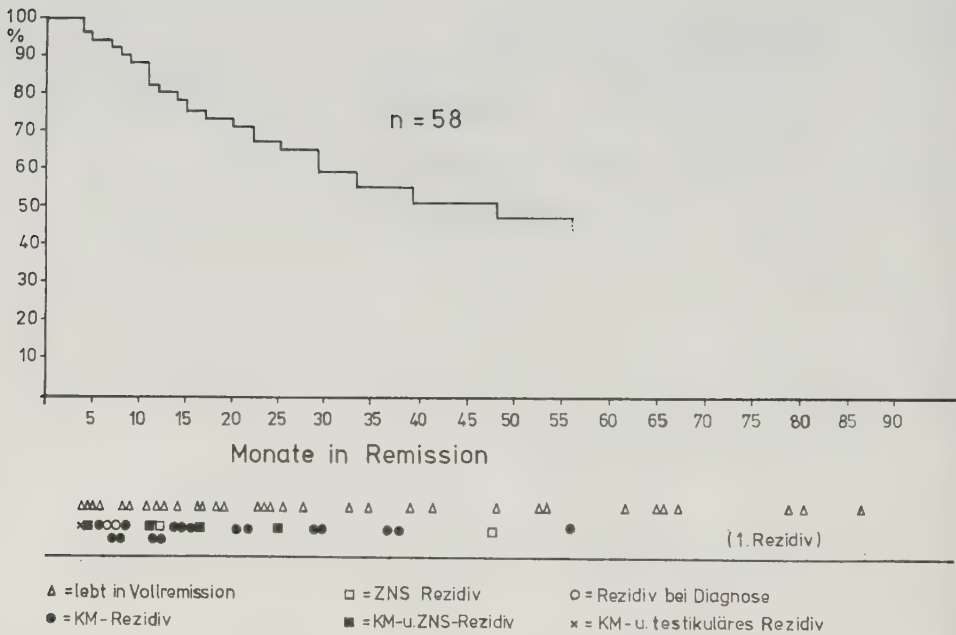


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs für die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs. Im Patientendiagramm ist jeder Patient nach der Verweilzeit in der Studie dargestellt (die Verweilzeit ist bei den Rezidivpatienten auf den Abstand zwischen Diagnose und Zeitpunkt des 1. Rezidivs, bei den im 1. CCR lebenden Patienten auf die Zeit zwischen Diagnose und 1.3.80 bezogen). Es wurde jeweils der Ort des 1. Rezidivs berücksichtigt.

Tabelle 16 faßt alle Rezidivpatienten unter Berücksichtigung der prognostisch wichtigen Faktoren und des klinischen Verlaufs zusammen. Die Patienten sind dabei in Gruppen je nach Behandlungsprotokoll und Höhe der Schädelbestrahlung geordnet. Von den 14 Kindern, die nach Pinkel behandelt wurden und mit 1800 R HD auf den Schädel bestrahlt wurden, rezidierten 5 Kinder 10 ¹/₂ Monate bis 3 ⁵/₁₂ Jahre nach Diagnose. Bei gleicher Chemotherapie rezidierten von 19 Kindern mit 2400 R HD auf den Schädel 12 Kinder nach 4 Monaten bis 4 ⁶/₁₂ Jahren.

Von den 20 Kindern, die nach Riehm behandelt wurden, erhielten 16 Kinder 1800 R HD (2 Kinder hatten ein primäres Rezidiv bei Diagnose) und 4 Kinder 2400 R HD auf das Endocranium. In beiden Gruppen traten je 2 Rezidive auf.

In der Gruppe der nach dem LSA₂L₂-Protokoll Behandelten (n = 4), trat bei einem mit 1800 R HD bestrahlten Mädchen und einem nur mit MTX intrathekal behandelten Knaben ein Rezidiv mit ZNS-Beteiligung auf (Vgl. auch Tab. 1-3, S. 7 bis 12).

Von den 4 Kindern im Alter unter 2 Jahren bei Diagnose leben die beiden Kinder, die die ersten 4 Wochen überlebten, in 1. CCR seit 6 Monaten bzw. 2 ⁹/₁₂ Jahren. Von den bei Diagnose über 10 Jahre alten Kindern verstarben 2 innerhalb der Induktionsphase, 2 Kinder wiesen bei Diagnose ein Rezidiv auf und 4 Patienten erlitten ein Rezidiv.

Von 38 Knaben finden sich 19 in der Rezidivgruppe wieder, während nur 4 von 20 Mädchen ein Rezidiv bekamen.

Von den 43 Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl von unter $25 \times 10^9/l$ rezidierten 13, während 10 von 21 Patienten mit einer

Tab. 16: Ausgangsbefunde und Krankheitsverläufe aller Patienten mit Rezidiv (n = 23)

Patienten Nr.	Alter	g Sch.	Leuko- zyten- zahl (10 ⁹ /l)	ZNS- Leukä- mie bei Diagnose	Zyto- chem. Typ	Behandlung	Vollre- mission nach 6 Wo.	erstes Rezid. Diagnose	Zeit nach Diagnose	zweite Remis- sion erreicht	ZNS- Rezid. (v=verst.)	Überlebenszeit nach Diagnose (v=verst.)	Rezid.
14 D.D.	6	10/12	m 120.	ja	SPH	P 1800 R	nein	ZNS	3 ⁵ /12	?	ja	5 ² /12	1 ⁹ /12
15* P.F.	4	7/12	m 2.5	nein	PAS	P 1800 R	ja	KM	1 ³ /12	nein	nein	v 1 ⁵ /12	2 ¹² /12
19 M.L.	5	4/12	m 3.6	nein	UND	P 1900 R	ja	KM	3 ¹ /12	ja	nein	4 ² /12	1 ¹ /12
25 E.H.	3	6/12	w 42.7	nein	UND	P 1800 R	ja	KM/ZNS	10 ¹² /12	nein	ja	v 1 ¹¹ /12	2 ^{Wo}
32 D.L.	2	4/12	m 30.4	nein	PAS	P 1800 R	ja	KM	1 ⁸ /12	ja	nein	v 1 ¹¹ /12	3 ¹² /12
4 C.F.	2	7/12	m 3.1	nein	UND	P 2400 R	nein	KM/ZNS	1 ⁴ /12	nein	ja	v 1 ⁶ /12	7 ^{Wo}
8 T.K.	4	4/12	m 3.1	nein	PAS	P 2400 R	nein	KM	4 ⁶ /12	ja	nein	6 ⁵ /12	1 ¹¹ /12
13 V.H.	9	2/12	m 11.8	nein	-	P 2400 R	ja	KM	1 ³ /12	ja	ja	v 1 ⁸ /12	6 ¹² /12
17 M.H.	10	11/12	m 596.	ja	UND	P 2400 R	ja	KM/Test.	4 ¹² /12	nein	ja	v 8 ¹² /12	4 ¹² /12
18 P.I.	2	6/12	m 27.	nein	PAS	P 2400 R	nein	KM	1 ¹⁰ /12	nein	nein	v 2 ¹¹ /12	1 ¹ /12
20 M.S.	7	8/12	m 174.	nein	UND	P 2400 R	ja	KM	1 ¹¹ /12	ja	-	v 2	1 ¹ /12
22 A.S.	9	3/12	m 99.9	nein	UND	P 2400 R	ja	KM	5 ¹² /12	nein	ja	v 1 ⁶ /12	1 ¹ /12
27 B.T.	12	4/12	m 27.5	nein	SPH	P 2400 R	nein	KM	2 ⁴ /12	keine Therap.	?	v 2 ⁷ /12	2 ¹² /12

* Rezidive bei Diagnose

P = Schema nach Pinkel (2,8,63,71)

Tab. 16: (Fortsetzung)

Patienten Nr.	Alter	Geschl.	Leuko- zyten- zahl (10 ⁹ /l)	ZNS- Leukä- mie bei Diagnose	Zyto- chem. Typ	Behandlung	Vollre- mission nach 6 Wo.	erstes Rezid.	Zeit nach Diagnose	zweite Remis- sion erreicht	ZNS- Rezid.	Überlebenszeit nach Diagnose (v=verst.) Rezid.
31	A.M. 7 7/12	m	12.4	nein	PAS	P 2400 R	ja	KM	2 4/12	ja	-	3 8/12
35	M.S. 5 2/12	m	4.	nein	PAS	P 2400 R	ja	KM	9/12	ja	ja v 1	6/12 9/12
39	M.R. 3 7/12	m	11.9	nein	PAS	P 2400 R	ja	KM	1 3/12	ja	nein 2	1/12 1 8/12
41	J.U. 6 4/12	w	7.4	nein	UND	P 2400 R	ja	KM	8/12	nein	nein v 1	1/12 5/12
11	D.H. 3 4/12	m	3.	nein	PAS	R 1800 R	ja	KM	2 9/12	ja	ja v 5	6/12 2 9/12
54	S.D. 6 8/12	w	8.3	nein	SPH	R 1800 R	ja	KM	11/12	nein	nein 1	1/12
45	W.J. 4 3/12	m	66.	nein	PAS	R 2400 R	ja	ZNS	1	ja	ja 1	5/12
46	M.K. 10 2/12	m	1.8	ja	-	R 2400 R	ja	KM	7/12	nein	ja 1	1/12
6	S.G. 12 6/12	m	12.	nein	PAS	LSA ₂ L ₂	ja	KM/ZNS	4/12	nein	ja v	5/12 1/12
29	I.H. 2 1/12	w	44.	nein	SPH	LSA ₂ L ₂ 1800 R	ja	KM/ZNS	2 1/12	ja	ja 3	4/12 2 1/12
60*	S.E. 10 4/12	m	5.	nein	UND	R 1800 R	ja	-	-	-	-	6/12 -
63*	J.S. 10 11/12	w	4.9	ja	UND	R 1800 R	nein	-	-	-	ja	6/12

* Rezidive bei Diagnose

P = Schema nach Pincel (2,8,63,71); R = Westberliner Protokoll nach Riehm (57); LSA₂L₂: Behandlungsschema für Nicht-Hodgkin-Lymphome nach Wollner (75)

Leukozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$ ein Rezidiv aufwiesen (vgl. Tab. 7, S. 25).

Von 27 Kindern mit PAS-Typ rezidierten 10 zwischen 4 Monaten und $4 \frac{6}{12}$ Jahren, im Durchschnitt 21 Monate nach Diagnose. Vier von 15 Kindern mit einer ALL des SPH-Typs erlitten nach durchschnittlich 26 Monaten (Extremwerte: 11 Monate, $3 \frac{5}{12}$ Jahre) ein Rezidiv.

7 von 16 Kindern mit zytochemischundifferenziertem Typ erlitten ein Rezidiv 4 Monate bis $3 \frac{1}{12}$ Jahre im Durchschnitt 13 Monate nach Diagnosestellung.

11 Kinder erreichten eine 2. CCR, bei einem Kind wurde einer Fortführung der Therapie von den Eltern nicht zugestimmt. Bei einem weiteren fehlt ein Kontrollbefund des Knochenmarks.

14 Rezidivpatienten verstarben (im Durchschnitt nach 7,6 Monaten, Extremwerte: 2 Wochen, $2 \frac{3}{4}$ Jahre) nach dem ersten Rezidiv.

9 Rezidivpatienten überlebten am Ende der Studie um durchschnittlich 13 Monate (Extremwerte: 1 Monat, $2 \frac{1}{12}$ Jahre) nach ihrem 1. Rezidiv; von diesen lebten am Stichtag 2 Kinder mit einem 2. Rezidiv und ein Knabe mit einem 3. Rezidiv.

Von 23 Rezidivpatienten erlitten 20 ihr 1. Rezidiv unter der Erhaltungstherapie und 3 Kinder bekamen nach Absetzen der Therapie ($2 \frac{9}{12}$, $3 \frac{1}{12}$ und $4 \frac{6}{12}$ Jahre nach Diagnosestellung) ein Knochenmarksrezidiv.

Tab. 17: Rezidivhäufigkeit und Rezidivort bei 1. Rezidiv bezogen auf das Gesamtkollektiv (n = 64), Stand 1.3.1980

	Zahl der Patienten	% (des Gesamtkollektivs)
Verlauf im 1. CCR	33	51,5
Rezidiv bei Diagnose ohne erneutes Rezidiv	2	3,2
KM-Rezidiv	16	25,0
KM- und ZNS-Rezidiv	4	6,2
KM- und testikuläres Rezidiv	1	1,6
ZNS-Rezidiv (isoliert)	2	3,2
In den ersten 4 Wochen nach Diagnose verstorben	6	9,4

5. Einflüsse des Alters und des Geschlechts der Patienten sowie der initialen Leukozytenzahl auf die Überlebenszeit. Vergleich des Patientenkollektivs in der 1. mit der 2. Hälfte des Beobachtungszeitraums

a) Alter bei Diagnose und Überlebenszeit

Von den 45 Patienten mit einem Alter bei Diagnose zwischen 2 und 10 Jahren leben 24 im 1. CCR, 8 mit einem Rezidiv, 13 verstarben, mit einer Häufung der Sterblichkeit zwischen 18 und 24 Monaten nach Therapiebeginn.

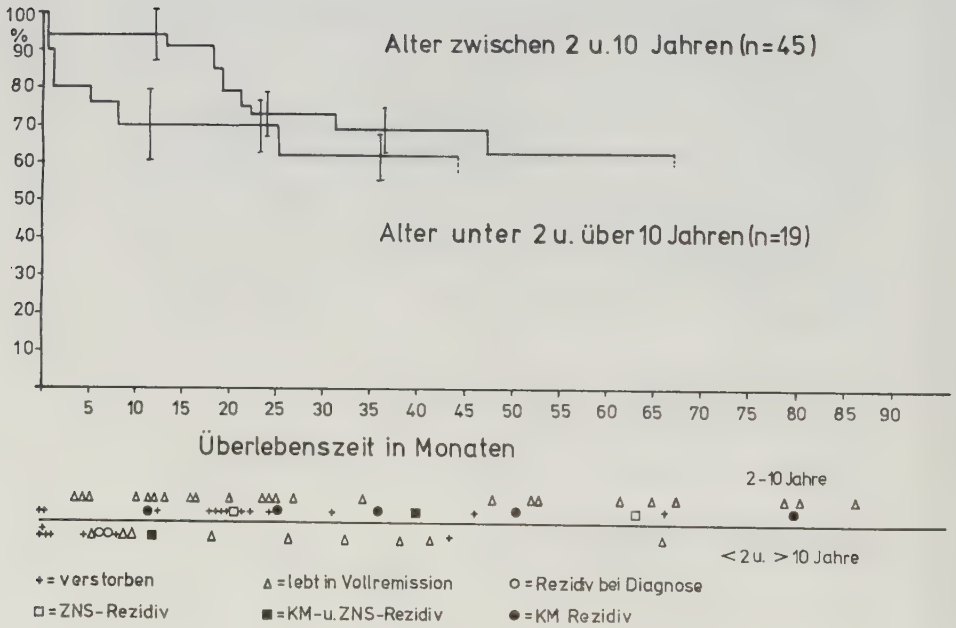


Abb. 7: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit in den Gruppen: Alter bei Diagnose zwischen 2 und 10 Jahren (obere Kurve) und Alter bei Diagnose unter 2 oder über 10 Jahre (untere Kurve). Im Patientendiagramm ist jeder einzelne Patient nach seiner Verweildauer in der Studie getrennt nach den verglichenen Gruppen aufgeführt. (Die Verweildauer ist bezogen auf die Zeitspanne zwischen Diagnose und Sterbedatum bzw. dem 1.3.80).

In der Altersgruppe unter 2 oder über 10 Jahre leben 9 im 1. CCR, 3 Kinder leben am 1.3.80 mit Rezidiv und 7 Kinder verstarben, davon allein 4 innerhalb der ersten 3 Wochen (s.Tab.4, S. 13). Mädchen sind in der letztgenannten Altersgruppe im Vergleich zum Gesamtkollektiv überrepräsentiert (7 von 19).

Ein Zusammenhang zwischen Altersgruppe und Rezidivhäufigkeit ergab sich nicht (6 von 15 bzw. 19 von 43).

b) Einfluß des Geschlechts auf Überlebenszeit und Remissionsrate

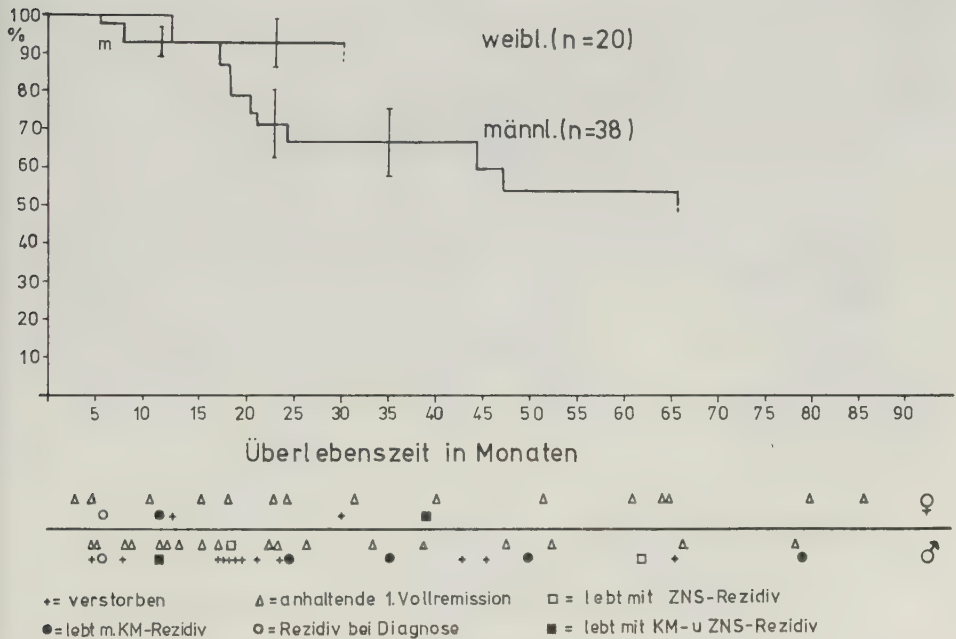


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für Überlebenszeiten bei Mädchen (obere Kurve) und Knaben (untere Kurve), ohne Berücksichtigung der interkurrent Verstorbenen (3 Mädchen, 3 Knaben). Im Patientendiagramm ist jeder Patient nach seiner Verweildauer in der Studie getrennt nach Geschlechtszugehörigkeit aufgeführt. (Die Verweildauer ist bezogen auf die Zeitspanne zwischen Diagnose und Sterbedatum bzw. 1.3.80 bei den lebenden Patienten).

Von den 20 Mädchen erlitten 4 ein Rezidiv, von denen 2 starben. Von den 38 Knaben rezidierten 19, 12 starben nach der Induktionsphase.

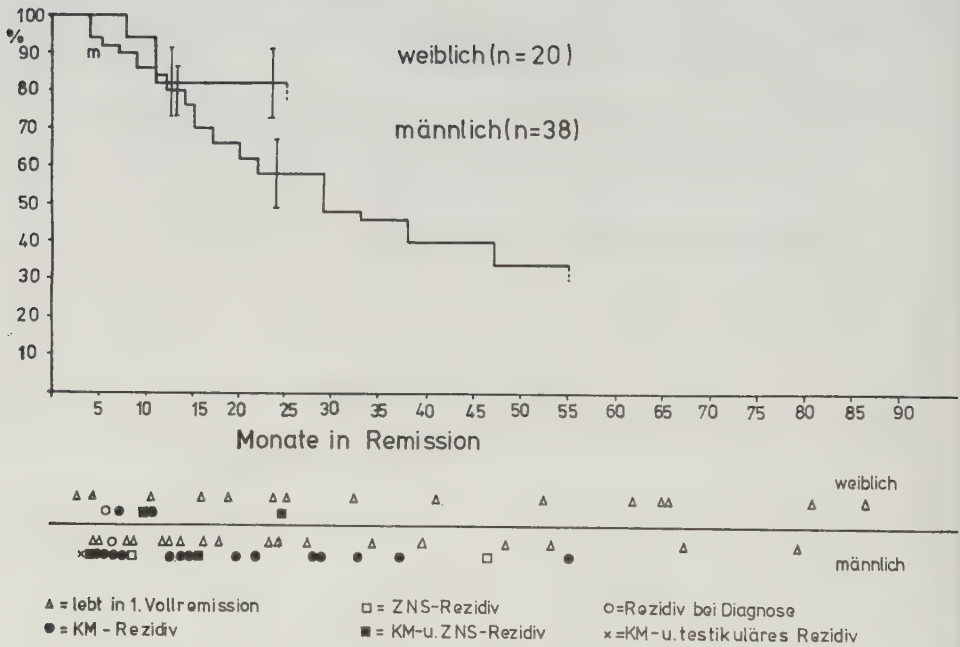


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Rezidiv bei Mädchen (obere Kurve) und Knaben (untere Kurve). Nicht berücksichtigt wurden die interkurrent Verstorbenen. Im Patientendiagramm wurde jeder Patient entsprechend seinem Geschlecht und der Verweildauer in der Studie aufgeführt. (Die Verweildauer ist bei den Rezidivpatienten bezogen auf die Zeit zwischen Diagnose und 1. Rezidiv, bei den im 1. CCR lebenden Patienten auf die Zeitspanne zwischen Diagnose und 1.3.80).

c) Prognose in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl bei Diagnose

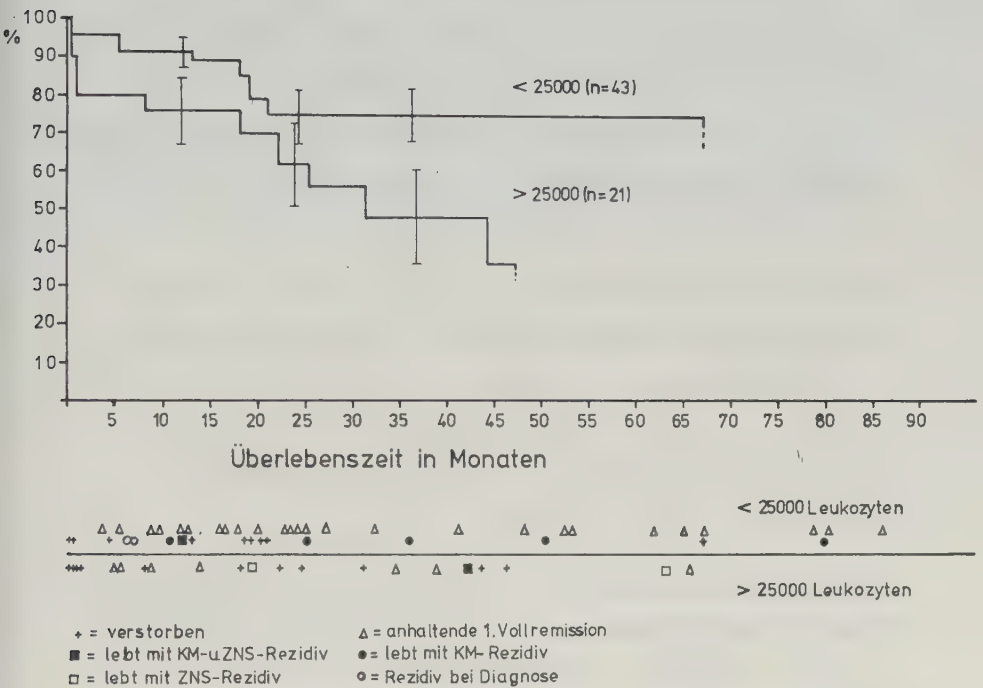


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit der Patienten mit weniger (obere Kurve) und mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten (untere Kurve) bei Diagnose. Im Patientendiagramm ist jeder Patient nach seiner Verweildauer in der Studie getrennt nach der Leukozytenzahl bei Diagnose aufgeführt. (Die Verweildauer ist bezogen auf die Zeitspanne zwischen Diagnose und Sterbedatum bzw. 1.3.80 bei den lebenden Patienten).

Ein Vergleich der beiden Kurven ist bis zu $3 \frac{1}{2}$ Jahren nach Therapiebeginn möglich. Die nach Kaplan und Meier geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit liegt für die Gruppe der Patienten mit über $25 \times 10^9/l$ Leukozyten zu diesem Zeitpunkt bei 49% (Standardabweichung 13) im Vergleich zu 76% (Standardabweichung 8) bei der Gruppe mit niedrigen Leukozytenzahlen.

Von den 21 Patienten mit über $25 \times 10^9/l$ Leukozyten verstarben allein 4 Kinder innerhalb von 3 Wochen nach Klinikaufnahme, 10 weitere erlitten ein Rezidiv, von denen 7 Kinder starben; die restlichen 3 Kinder leben mit Zustand nach Meningiosis leucaemica. Von den 7 rezidivfreien Kindern überlebte eines die Erkrankung $5 \frac{1}{2}$ Jahre.

Von den 43 Kindern, die initial weniger als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten im peripheren Blut aufwiesen, verstarben 2 in der Induktionsphase, 15 erlitten ein Rezidiv, von denen noch 8 leben, 2 davon wiesen schon bei Diagnose ein Rezidiv auf. Von den 26 rezidivfreien Patienten dieser Gruppe leben 6 länger als 5 Jahre bei einer längsten Überlebenszeit von z.Zt. $7 \frac{1}{12}$ Jahren.

Ein Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und initialer Leukozytenzahl fand sich nicht. Bei der Gruppe mit hoher Leukozytenzahl betrug die mittlere Anamnesedauer 5,6 Wochen (Standardabweichung 5), bei der anderen Gruppe 8,1 Wochen (Standardabweichung 16).

d) Vergleich des Patientenkollektivs in der ersten und zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums

Die nach Kaplan und Meier geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach $3 \frac{1}{2}$ Jahren für das spätere Patientenkollektiv 77% (Standardabweichung 9) im Vergleich zu 54% (Standardabweichung 10) für das Patientenkollektiv der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums (Kurve II, Abb. 11).

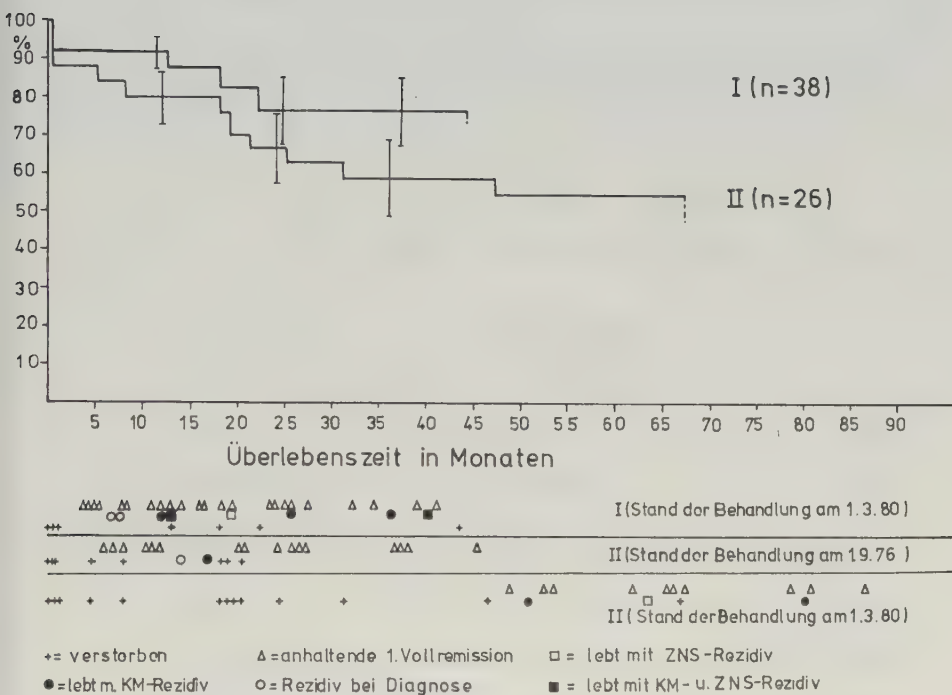


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Patienten, die innerhalb der ersten $3\frac{1}{2}$ Jahre diagnostiziert wurden (Kurve II) bzw. in der 2. Hälfte des Behandlungszeitraums aufgenommen wurden (Kurve I). Im Patientendiagramm sind alle Patienten nach ihrer Verweildauer in der Studie aufgetragen. Die Verweildauer ist bezogen auf die Zeit zwischen Diagnose und Tod bzw. Stichtag der Studie am 1.3.80. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde für die Patienten der 1. Behandlungshälfte ein zusätzlicher Stichtag, 1.9.76, gewählt).

B. Vergleich der Therapieergebnisse bei der Behandlung
nach Pinkel und nach Riehm

Tabelle 18 schlüsselt die Beobachtungszeiträume des Gesamtkollektivs nach
den Behandlungsplänen auf.

Tab. 18: a) Beobachtungszeiträume des Gesamtkollektivs

	<u>Durchschnitt</u>	<u>Extremwerte</u>
Pinkel	38,8 Monate	$8/12$; 7 $1/12$ Jahre
Riehm	15,0 Monate	$4/12$; 5 $6/12$ Jahre
LSA ₂ L ₂	27,7 Monate	$5/12$; 3 $5/12$ Jahre

b) Beobachtungszeiträume für alle am Stichtag (1.3.80) lebenden Patienten

Pinkel	49,5 Monate	1 $1/12$; 7 $1/12$ Jahre
Riehm	12,4 Monate	$4/12$; 3 $4/12$ Jahre
LSA ₂ L ₂	37,0 Monate	2 $1/12$; 3 $5/12$ Jahre

Tabelle 19 stellt die wichtigsten klinischen Daten der beiden Behandlungsgruppen bei Diagnosestellung gegenüber.

Tab. 19: Prognostisch bedeutsame Faktoren bei Diagnose

	<u>Pinkel (n = 34)</u>	<u>Riehm (n = 20)</u>
Alter		
(unter 2 Jahre oder		
über 10 Jahre)	4 (12%)	8 (40%)
Geschlecht m/w	23/11	14/6
Leukozytenzahl über		
$25 \times 10^9/l$	10 (30%)	5 (25%)
Rezidiv bei Diagnose	1 (3%)	2 (10%)
Initiale ZNS-Leukämie	2 (6%)	3 (15%)

Tab. 20: Verteilung der zytochemischen Befunde in den nach verschiedenen Plänen behandelten Gruppen.

	<u>Behandlung nach</u>		<u>LSA₂L₂-</u>	<u>Tod in der</u>
	<u>Pinkel</u>	<u>Riehm</u>	<u>Schema</u>	<u>Induktions-</u>
				<u>phase</u>
PAS-Typ (n = 27)	18	7	2	-
SPH-Typ (n = 15)	3	6	2	4
UND-Typ (n = 16)	10	5	-	1
kein Befund (n = 6)	3	2	-	1

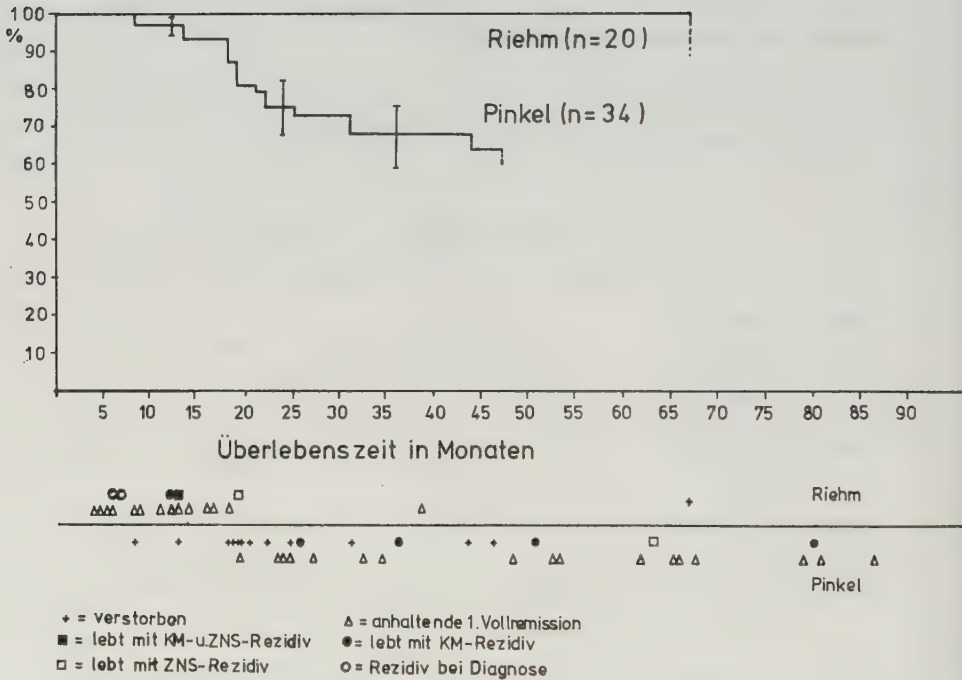


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die nach Pinkel (untere Kurve) und nach Riehm (obere Kurve) behandelten Kinder. Im Patienten- diagramm ist jedes Kind nach seiner Verweildauer in der Studie eingetragen. (Verweildauer bezogen auf den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Tod bzw. bis 1.3.80). Die interkurrent Verstorbenen sind nicht berücksichtigt.

In der nach Pinkel behandelten Gruppe (Abb. 12) liegt die nach Kaplan und Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit zu Überleben nach einem Jahr der Behandlung bei 97% (Standardabweichung 3), nach 2 Jahren bei 76% (Standardabweichung 8). Die bis zum Stichtag zu überblickende bisher längste Überlebenszeit betrug in der nach Pinkel behandelten Gruppe 7 ¹/₁₂ Jahre. In dieser Gruppe erkrankten 17 Kinder an einem Rezidiv, 4 davon leben mit KM-Rezidiv, einer mit einem isolierten ZNS-Befall. 7 der 17 im 1. CCR lebenden nach Pinkel behandelten Kinder überlebten die Erkrankung länger als 5 Jahre.

Bei den nach Riehm Behandelten liegt bei 18 von 20 Kindern die Diagnose erst weniger als 20 Monate zurück. 5 Kinder leben mit einem Rezidiv, je eines mit einem isolierten ZNS-Befall, bzw. ZNS-Leukämie nach vorausgegangenem Knochenmarksrezidiv, eines im 1. hämatologischen Rezidiv. Der verstorbene Knabe hatte 2 ³/₄ Jahre nach Diagnose ein KM-Rezidiv erlitten, dem 2 ³/₄ Jahre später eine ZNS-Leukämie folgte.

Tab. 21: Rezidivort bei 1. Rezidiv (Pinkel n = 17; Riehm n = 4)

	<u>Pinkel</u>	<u>Riehm</u>
Knochenmark	12	3
ZNS (isoliert)	1	1
ZNS- und KM-Rezidiv	3	-
Testikuläres und KM-Rezidiv	1	-

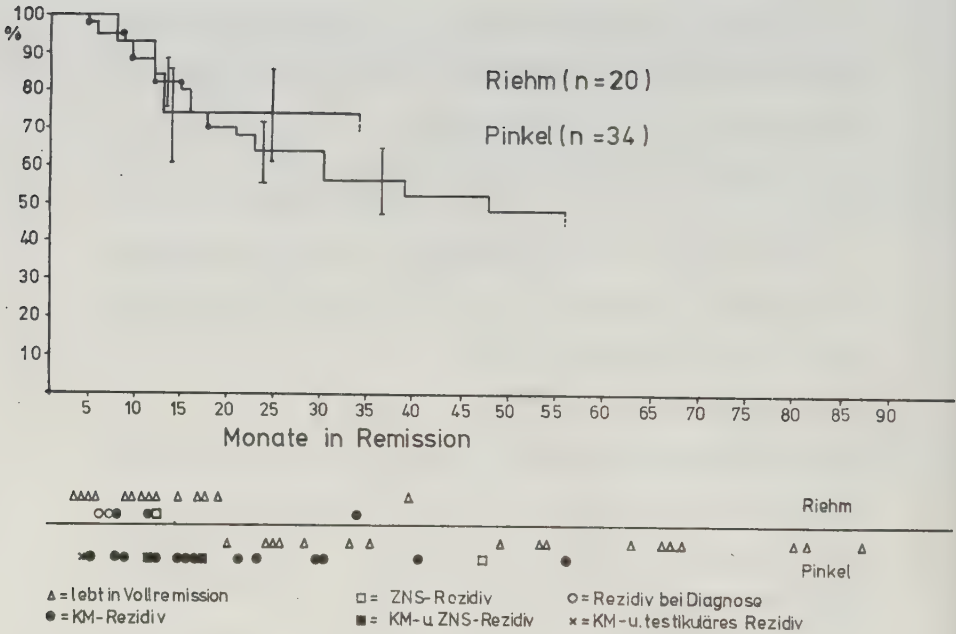


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Relativ der nach Riehm (obere Kurve) und nach Pinkel (gepunktete Kurve) behandelten Kinder. Im Patientendiagramm sind alle in 1. CCR lebenden Patienten nach der Verweildauer in der Studie (Zeit zwischen Diagnose und 1.3.80) eingetragen. Die Relativpatienten sind entsprechend dem Zeitraum zwischen Diagnose und Eintreten des Relativs nach der Art des 1. Relativs vermerkt. Interkurrent Verstorbene sind nicht berücksichtigt.

In der nach Riehm behandelten Gruppe traten die Rezidive nach 7 Monaten bis $2\frac{3}{4}$ Jahren auf. Bei der nach Pinkel behandelten Gruppe rezidierten die Patienten nach 4 Monaten bis $4\frac{1}{2}$ Jahren. Zu beachten ist dabei die deutlich unterschiedliche Beobachtungszeit für beide Patientengruppen.

Zwischen den beiden Remissionskurven findet sich bis zu einer Beobachtungszeit von 18 Monaten nach Diagnose kein Unterschied. Die nach Kaplan und Meier berechnete Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens liegt nach 2 Jahren in der nach Riehm behandelten Gruppe bei 75% (Standardabweichung 13) im Vergleich zu 65% bei den nach Pinkel therapierten Patienten (Standardabweichung 8).

C. ZNS-Leukämie und ZNS-Prophylaxe

Die Tabellen 6a und 6b (S. 20 und 21) und 22a und 22b fassen die Daten mit klinischen Verläufen der Kinder zusammen, die bei Diagnose bzw. Rezidiv an einer Meningiosis leucaemica erkrankten.

Tab. 22a: Beteiligung des Zentralnervensystems und der Meningen bei Rezidiv (n = 13)

Patient Nr.	Alter (Diagn.)	Leuko- zyten- zahl (10 ⁹ /l)	Zyto- chem. Typ	ZNS- Befall bei Diagn.	Chemotherapie nach	Schädel- bestrah- lung	ZNS-Rezi- div, Zeit nach Diagnose	Liquorbefund Zellen (/µl)	Liquorbefund Eiweiß (mg%)	Neuro- logischer Befund auffällig	CT- Befund	Überlebenszeit nach ZNS-Rezid. (v= verstorben)
4 C.F. m	2 ⁷ /12	3.1	UND	nein	Pinkel VII	2400	1 ⁴ /12	3	39.9	ja	ja	v 7 Wo
6 S.G. m	12 ⁶ /12	12.	PAS	nein	LSA ₂ L ₂	-	4 ⁴ /12	66	65.5	ja	-	v 4 Wo
11 D.H. m	3 ⁴ /12	3.	PAS	nein	Riehm	1800	5 ³ /12*	44	103	ja	ja	v 3 ³ /12
13 V.H. m	9 ⁷ /12	11.8	-	nein	Pinkel VII	2400	1 ⁸ /12	3	-	ja	-	v 1 ¹ /12
14 D.D. m	6 ¹⁰ /12	120.	SPH	ja	Pinkel VII	1800	3 ⁵ /12*	127	203	ja	ja	v 1 ⁹ /12
17 M.H. m	10 ¹¹ /12	596.	UND	ja	Pinkel VII	2400	6 ⁶ /12	1733	-	ja	-	v 3 ³ /12
22 A.S. m	9 ³ /12	99.9	UND	nein	Pinkel VII	2400	7 ⁷ /12	247	46	(ja)	-	v 1 ¹¹ /12
25 E.H. w	3 ⁶ /12	42.7	UND	nein	Pinkel VII	1800	10 ¹⁰ /12	100	56	ja	-	v 2 Wo
29 I.H. w	2 ¹ /12	44.	PAS	nein	LSA ₂ S ₂	1800	2 ¹ /12	472	-	nein	ja	v 1 ³ /12
35 M.S. m	5 ² /12	4.	PAS	nein	Pinkel VII	2400	1 ⁶ /12	-	-	ja	-	v 3 Tage
45 W.J. m	4 ³ /12	66.	PAS	nein	Riehm	2400	1*	470	38.3	ja	ja	v 7 ⁷ /12
46 M.K. m	10 ² /12	1.8	-	ja	Riehm	2400	1 ¹¹ /12	51	41	ja	-	v 1 ¹ /12**

* Isoliertes ZNS-Rezidiv (n = 3)

** Therapie nach Diagnose ZNS-Rezidiv abgesetzt

Tab. 22b: Durch ZNS-Leukämie hervorgerufene klinische Symptome

Patient

Nr.

- 4 C.F. Hemiplegia alternans inferior Gubler-Millard
- 6 S.G. Kopfschmerzen, Keilbeininfiltration rechts
- 11 D.H. Adipositas bei Verdacht auf Thalamus- und Hypothalamus-infiltration, röntgenologisch Zeichen des erhöhten Schädelinnendrucks
- 13 V.H. drohender Querschnitt mit Blasenentleerungsstörung und Sensibilitätsstörung (S_1/S_2)
- 14 D.D. rezidivierendes Erbrechen, Abgeschlagenheit, Schwindel
- 17 M.H. Facialisparesie links, 6 Wochen später Stauungspapille und meningitische Zeichen
- 22 A.S. PSR und ASR negativ (VCR-Behandlungseffekt)
- 25 E.H. Kopfschmerzen, Stauungspapille
- 29 I.H. unauffällig
- 35 M.S. erheblicher Meningismus, Berührungsempfindlichkeit, Muskeleigenreflexe negativ, Bauchdeckenreflexe positiv, Babinski negativ, beidseitig erschöpfliche Fußkloni, Trophik, Streck- und Beugetonus, grobe Kraft und Motilität vermindert, Gang und Stand nicht möglich
- 45 W.J. endgradiger Meningismus
- 46 M.K. endgradiger Meningismus, Doppelbilder

Tab. 23: Vergleich der klinischen Befunde bei ZNS-Befall bei
Diagnosestellung und bei Rezidiv.

	ZNS-Leukämie bei Diagnose (n = 8)	- bei Rezidiv (n = 13)
Alter bei Diagnose unter 2 oder über 10 Jahre	5	3
Geschlecht (m/w)	6/2	10/2
Leukozytenzahl bei Diagnose über $25 \times 10^9/l$	6	6
auffälliger neurologischer Befund	6	10
Pleozytose bzw. Nachweis von Blasten im Liquor	4	9
zytochemischer Typ		
PAS (n = 27)	1	6
SPH (n = 15)	4	1
UND (n = 16)	2	4
ohne Befund	1	2
Anzahl der Verstorbenen	5	8
Zeit des Todes nach ZNS-Leukämie	3 Tage bis 12 Monate	3 Tage bis 11 Monate
Beobachtungszeit der am 1.3.80 lebenden Patienten	5 bis 62 Monate	1 bis 21 Monate

In Tabelle 24 werden die 13 Rezidivpatienten mit ZNS-Leukämie aufgeschlüsselt nach der erfolgten Chemotherapie und der Herddosis der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Die intrathekale Anwendung von MTX erfolgte bei den 3 Therapieplänen einheitlich in einer Dosis von in der Regel 10 mg/m² in der Regel 5 mal.

Tab. 24: ZNS-Leukämie bei 13 Rezidivpatienten in Abhängigkeit von der Chemotherapie und prophylaktischen Schädelbestrahlung. In Klammern sind Gesamtzahlen der Patienten vermerkt, die die angegebene Chemotherapie und Herddosis erhalten haben.

Schädelbestrahlung Dosis (R)	n	Anzahl der ZNS-Rezidive	Pinkel VII	Riehm	LSA ₂ L ₂
1800	31	4	2 (14)	1 (16)	1 (1)
2400	25	8	6 (19)	2 (4)	0 (2)
keine ZNS- Bestrahlung	2	1	0 (1)	0 (0)	1 (1)
Summe	58	13	8 (34)	3 (20)	2 (4)

Zur Beurteilung der Tabelle 24 ist die Kenntnis der Beobachtungszeiträume bis zum Auftreten des ZNS-Rezidivs sowie des Gesamtkollektivs und der am Stichtag noch lebenden Patienten notwendig (vgl. dazu Tab. 18, S.62).

Tab. 25: Beobachtungszeitraum zwischen Diagnose und ZNS-Rezidiv

Therapieplan	Durchschnitt	Streubreite
Pinkel	26,8 Monate	6 bis 18 Monate
Riehm	28,6 Monate	11 bis 63 Monate
LSA ₂ L ₂	14 Monate	4 bis 25 Monate

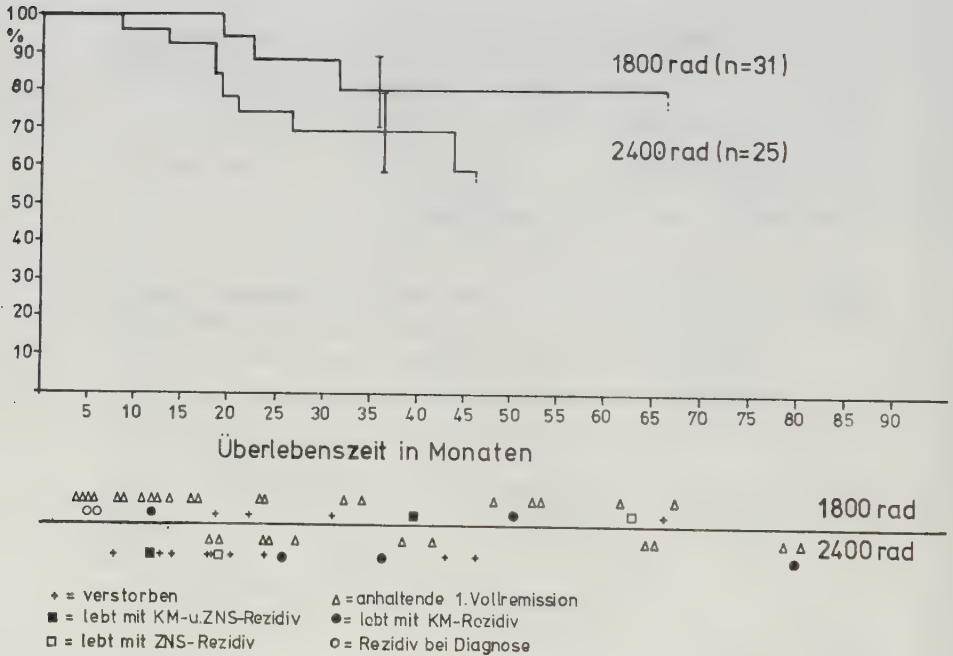


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit der Patienten, die eine prophylaktische Schädelbestrahlung von 1800 R HD (obere Kurve) und 2400 R ^{60}Co -Telebestrahlung HD erhalten haben (untere Kurve). Die 56 Patienten sind in dem Patientendiagramm nach ihrer Verweildauer in der Studie eingetragen. (Die Verweildauer bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen Diagnose und 1.3.80 bzw. dem Sterbedatum).

Die nach Kaplan und Meier berechnete Wahrscheinlichkeit des Überlebens der Erkrankung liegt bei der Gruppe der mit 1800 R HD ^{60}Co -Telebestrahlung auf den Schädel Behandelten nach 3 Jahren bei 81% (Streuung 10) gegenüber 69% bei der Gruppe der mit 2400 R HD Bestrahlten (Streuung 10). Nicht berücksichtigt werden konnten die Kinder, die die Induktionsphase nicht überlebten, und 2 Kinder, die keine Schädelbestrahlung erhalten hatten (Pat. Nr. 3 und 6).

Teil IV: DISKUSSION

Die seit 1973 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz aufgenommenen 64 Kinder mit ALL wurden anfänglich nach dem seit 1971 eingeführten Therapieplan der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter in Anlehnung an ein Therapieprotokoll von Pinkel u. Mitarb. behandelt (s. Tab. 12, S. 32). Damals war schon bekannt, daß die kindliche ALL eine durchaus heilbare Erkrankung darstellt (53). Eine Intensivierung der Anfangstherapie wurde in den ersten Jahren bei einigen Patienten entsprechend dem jeweils neuesten Stand der Erkenntnisse teils mittels des LSA_2L_2 -Protokolls (Abb. 3 und 3a, S. 34 und 35), teils nach einem Westberliner Protokoll nach Riehm durchgeführt, bis schließlich seit Mitte 1978 in der Induktionsphase ausschließlich das Berliner Protokoll zur Anwendung kam, da dieses Therapieschema ein deutlich besseres Ergebnis bezüglich der Überlebensrate und Remissionsrate versprach (57,61). Allerdings konnten wir auch, im Gegensatz zu der recht gut verträglichen Induktionstherapie nach Pinkel, eine deutliche Zunahme der Nebenwirkungen im Sinne der erhöhten Infektionsrate und der subjektiven Beeinträchtigung unter der Intensivierung der Anfangstherapie, wie sie Riehm selbst auch beschreibt, beobachten (57). Eine detaillierte Aufschlüsselung der Nebenwirkungen war jedoch hier nicht Anlaß der Untersuchung.

In einem Gesamtkollektiv von 64 Patienten wurden 6 interkurrente Todesfälle (9%) in der Induktionsphase beobachtet (s. Tab. 4, S. 13). Nach George u. Mitarb. fanden sich in einem Patientenkollektiv von 1375 Kindern mit ALL 5,5% frühe Todesfälle mit einer deutlichen Abnahme der

Sterblichkeit von der ersten zur vierten Woche der Induktionstherapie. Dabei konnte über eine Beobachtungszeit von 11 Jahren (1965 bis 1976) keine sichtbare Änderung der Sterblichkeitsrate in den ersten 4 Wochen erzielt werden (23). Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich diese erhöhte Sterblichkeit in der ersten Woche nach Klinikaufnahme (3 von 6). Obereinstimmend mit der Literatur spielten dabei Infektionen und Blutungsneigung eine entscheidende Rolle (16,23). Während George u. Mitarb. in einer Thrombozytopenie (unter $75 \times 10^9/l$) einen entscheidenden Risikofaktor im Hinblick auf die Frühsterblichkeit sahen, bestand nach Price kein signifikanter Unterschied bezüglich der initialen Thrombozytenzahl zwischen den Kindern, die an einer intracerebralen Blutung verstarben, und dem Gesamtkollektiv (23,54). 4 der innerhalb der ersten 4 Wochen in Mainz Verstorbenen wiesen eine Thrombozytopenie von weniger als $75 \times 10^9/l$ Thrombozyten auf.

Ein Knabe verstarb am dritten Tag nach Aufnahme in einer Blastenkrise bei ZNS-Leukämie an einer Hirnblutung, die nach Price in der Regel mit einer Meningiosis leucaemica einhergeht oder durch eine vaskuläre Schädigung im Rahmen eines Infekts durch Bakterien oder Pilze hervorgerufen wird.

Auffällig ist die Konzentration der Risikofaktoren bei diesen Patienten. Je 4 Kinder wiesen eine Leukozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$ bei gleichzeitigem Vorliegen eines SPH-Typs auf oder befanden sich in einem mit erhöhtem Risiko behafteten Alter (unter 2 oder über 10 Jahre) (25).

Bei einem nach 5 Tagen an einer Lungenblutung verstorbenen Mädchen ohne Risikofaktoren muß bei der Todesursache an eine eventuelle Therapiebedingte Gerinnungsstörung durch Suppression der Leberfunktion bei gleichzeitiger erheblicher Thrombozytopenie ($18 \times 10^9/l$) gedacht werden (69).

Um einer besseren Vergleichbarkeit der Therapiepläne willen, wurden die innerhalb der ersten 3 Wochen verstorbenen Kinder in der Gegenüberstellung der beiden Therapieschemata nach Riehm und nach Pinkel nicht berücksichtigt, wohl aber in der Betrachtung des Gesamtkollektivs.

Nach Vietti ist die Kombination von Vincristin und Prednison eine der effektivsten Behandlungsformen, um eine Remission zu induzieren. Die Remissionsrate wird dabei je nach Autor zwischen 83 und 95 % angegeben (69). Im eigenen Patientenkollektiv erreichten von den 34 nach Pinkel behandelten Kinder 29 (85%) alleine durch diese Medikamente eine Vollremission, jedoch 5 dieser Patienten nicht innerhalb von 4 bis 6 Wochen, sondern erst unter zusätzlicher Gabe von ein bis zwei Vincristininjektionen. 4 weitere Patienten kamen durch den zusätzlichen Einsatz von Daunoblastin, L-Asparaginase und Cyclophosphamid in eine 1. CCR (Tab. 13, S. 44). Somit erreichten 33 der 34 Patienten (97%) sicher eine Vollremission.

Unter der Therapie nach dem LSA_2L_2 -Schema und nach Riehm kamen alle Patienten in Remission bis auf ein Mädchen, das bei Aufnahme ein zweites Rezidiv hatte.

Berücksichtigt man im Gesamtkollektiv nur die Patienten, die bei erstem Krankheitsschub behandelt wurden, so ergibt sich eine Remissionsrate von 93% (ohne interkurrent Verstorbene). Innerhalb von 4 bis 6 Wochen erreichten 84% eine komplette Vollremission.

In den letzten Jahren zeichnet sich eine erhebliche Verbesserung der Überlebensrate ab. In der 1977 veröffentlichten Studie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung fand sich bei 530 Kindern mit ALL, die nach den Protokollen VII und VIII₂ nach

Pinkel zwischen 1971 und Dezember 1974 behandelt worden waren, eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 41% (Standardabweichung 3,5) für die Bundesrepublik (21).

Im eigenen Patientenkollektiv betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 58% (Standardabweichung 8). Berücksichtigt man die interkurrenten Todesfälle innerhalb der ersten 4 Wochen nicht, so liegt die 5 Jahres-Überlebensrate bei 64% (Standardabweichung 9) (Abb. 4 u. 5).

Von den insgesamt 20 der während der Beobachtungszeit verstorbenen Patienten starben 6 bis zu 3 Wochen nach Klinikaufnahme, 9 weitere bis zum Ende des zweiten Jahres mit einer relativen Häufung in der zweiten Hälfte des zweiten Jahres. Bei diesen 9 Patienten war zuvor bei allen ein Knochenmarksrezidiv aufgetreten, 8 erlitten einen ZNS-Befall, ein Patient wies eine testikuläre Beteiligung beidseits auf. Unter diesen 9 Kindern befand sich nur ein Mädchen. Bis auf den Knaben mit testikulärem Befall waren alle zwischen 2 und 10 Jahren alt. 6 Kinder hatten initial weniger als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten. Nur eins der 9 Kinder hatte die 1. CCR noch nicht nach 6 Wochen erreicht.

Als Ursache der Rezidive mit Todesfolge unter Therapie muß eine Resistenzentwicklung gegenüber den angewendeten Chemotherapeutika angesehen werden (53). Ein Wechsel der Dauermedikation bzw. das Einsetzen einer erneuten Induktionsphase zu Beginn des zweiten Jahres wäre hier zu erwägen. Allerdings weist Pinkel darauf hin, daß die Verwendung höherer, toxischerer Dosen sowie die Stoßtherapie mit Medikamenten zusätzlich zu der Erhaltungstherapie bisher keine befriedigende Lösung des Problems erbrachten (53).

In den späteren Jahren verstarben noch 5 Patienten, ebenfalls keiner in kompletter Vollremission (Tab. 14, S. 45). Laut Literatur ist mit einer Letalität in Vollremission zwischen 7 und 16% zu rechnen (14).

Remissionsdauer und Rezidivhäufigkeit: Entscheidender als die Überlebensrate ist für die Beurteilung der Qualität einer Therapie die Remissionsrate. Unter Remission wird verstanden, daß keinerlei klinisch faßbare Zeichen der Erkrankung nachzuweisen sind (16,53). Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Rate der klinisch nicht auffälligen Organmanifestationen, insbesondere Leber, Niere und ZNS betreffend, relativ hoch ist. Mathé u. Mitarb. (46) fanden bei 12 von 31 Patienten in kompletter Knochenmarksremission durch ALL befallene Organe.

Während 1967 weltweit nur 128 Patienten gezählt wurden, die eine ALL länger als 5 Jahre überlebten (16), ist inzwischen ein Überleben in 1. CCR über diese Zeitspanne hinaus bei Behandlung in bestimmten Tumorzentren in über der Hälfte der Fälle möglich (18,24,27,37,53,57,69).

Eine vergleichende Betrachtung ist jedoch nur unter Kenntnis der Stichproben korrekt möglich. Außerdem sei angemerkt, daß die meisten Autoren (53,73) die Kaplan-Meier-Kurven über den Zeitpunkt des spätesten Rezidivs nach Diagnose (bzw. des spätesten Todesfalls in den Überlebenskurven) hinaus verlängern, ohne die auf Seite 46 erwähnten statistischen Schwierigkeiten zu berücksichtigen. Dies trifft sinngemäß auch für die Anwendung der Methode nach Cutler und Ederer zu (7,57, 61,71). Demgegenüber werden hier die Kaplan-Meier-Kurven nur über solchen Bereichen betrachtet, in denen noch Fälle mit exakt bekannter, nicht durch die Beendigung der Studie "zensierter" Überlebenszeit bzw. Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs zur Verfügung stehen.

Im eigenen Gesamtkollektiv lag die nach Kaplan und Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, 4 Jahre rezidivfrei zu überleben, bei 46% (Standardabweichung 9). Damit konnte das Ergebnis der Memphisstudie nicht ganz erreicht werden (18), jedoch sollte berücksichtigt werden, daß die Kurve durch die letzten 2 Rezidive (mit 38 und 54 Monaten) unter 50% fällt.

Am Stichtag leben bei einem Beobachtungszeitraum von 4 Monaten bis $7 \frac{1}{12}$ Jahren (im Mittel $4 \frac{8}{12}$ Jahre) noch 44 Patienten (69%) des Gesamtkollektivs ($n = 64$), davon 33 in kompletter erster Remission (52% von 64 Patienten).

Das eigene Patientenkollektiv unterscheidet sich jedoch in manchen Punkten entscheidend von den anderen Untersuchungen. So gehen alleine 5 der 8 initial beobachteten ZNS-Leukämien (9% von 58 Patienten) in die Rezidivkurve (Abb. 5) mit ein (Riehm: 3 ZNS-Leukämien initial von 73 Patienten, 57). Die Knabenwendigkeit tritt im Vergleich zum Bundesdurchschnitt und dem Patientenkollektiv von Pinkel deutlicher hervor (1,78:1 gegenüber 1,27:1) (41). Der Anteil der Patienten, die ein von größerem Risiko behaftetes Alter von über 10 Jahren aufwiesen, lag prozentual weit über dem Durchschnitt des Bundesgebiets (23% gegenüber 14%, 41). 21 von 64 (33%) Patienten hatten bei Aufnahme eine Leukozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$ bei einem Mittelwert des Gesamtkollektivs von $72 \times 10^9/l$ im Vergleich zu 40% der Riehm-Patienten (57). Außerdem wies jeder vierte Patient einen SPH-Typ auf.

Von den 64 Patienten erlitten 23 Kinder (36%) ein Rezidiv, 20 Kinder (31%) noch unter Erhaltungstherapie bei einer Beobachtungszeit von 4 Monaten bis $7 \frac{1}{12}$ Jahren. 20 Kinder lebten rezidivfrei nach Absetzen

der Therapie, 11 Kinder (17%) lebten am Stichtag nach Rezidiv, davon 2 nach Rezidiv bei Diagnose. Beim ersten Rezidiv war 21 mal das Knochenmark (91% der Rezidivpatienten), 6 mal das ZNS (26% der Rezidivpatienten) befallen, dabei trat zweimal ein isoliertes ZNS-Rezidiv auf.

Von den Spätrezidiven traten ein isoliertes ZNS-Rezidiv $3 \frac{5}{12}$ Jahre und 2 Knochenmarksrezidive $3 \frac{1}{12}$ und $4 \frac{6}{12}$ Jahre nach Diagnosestellung auf.

Von den 34 nach Pinkel Behandelten rezidierten 17 Kinder, dagegen 4 von 20 in der nach Riehm behandelten Gruppe, so daß eine deutliche Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der Chemotherapie zu bestehen scheint. Jedoch besteht kein Einfluß der prophylaktischen Schädelbestrahlung auf die Rezidivhäufigkeit, vielmehr treten in der Gruppe der 19 nach Pinkel therapierten Patienten mit einer Schädelbestrahlung von 2400 R 12 Rezidive auf gegenüber 5 Rezidiven bei den 14 Patienten, die mit 1800 R bestrahlt und nach Pinkel behandelt worden waren. Diese Diskrepanz läßt sich weder durch einen Unterschied im Alter, Geschlechtsverhältnis oder Anzahl initialer ZNS-Leukämien erklären (je ein Patient). Jedoch wurden 6 der 9 nach Pinkel behandelten Patienten mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten initial einer Schädelbestrahlung mit 2400 R zugeführt; von diesen 6 Kindern erlitten allein 5 ein Rezidiv.

Eine verstärkte Neigung der Patienten mit PAS-Typ zu späten Rezidiven, wie sie Riehm vermutet (57), konnte nicht bestätigt werden. Je 3 der Kinder, die nach 24 Monaten noch rezidierten, gehörten dem PAS- bzw. dem SPH-Typ an. Die Rezidive traten durchschnittlich nach 21 Monaten (PAS) und 26 Monaten (SPH) auf.

Das Alter bei Diagnose ist nach allgemeiner Auffassung ein guter Parameter zur Abschätzung der Prognose eines Patienten. Ein Alter zwischen 2 und 10 Jahren wird als günstiger prognostischer Faktor angesehen (16,25). In den Alters-Geschlechtsgruppen haben die 4 bis 10-jährigen Mädchen die beste Prognose, Kinder zwischen 2 und 6 Jahren bei einer Leukozytenzahl von unter $4 \times 10^9/l$ initial haben ebenfalls eine sehr günstige Prognose (16). Dagegen besteht nach George ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter unter einem Jahr bei Diagnose und dem Risiko, innerhalb der ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung zu versterben.

Wie der Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven der beiden Altersgruppen (Abb. 7) zeigt, besteht ein deutlicher Unterschied innerhalb des ersten Behandlungsjahrs, hervorgerufen durch die höhere Sterblichkeit innerhalb der ersten 4 Wochen nach Diagnose in der Risikogruppe. Dieser Unterschied wird jedoch durch die Konzentration der Sterblichkeit in der zweiten Hälfte des zweiten Jahres in der anderen Altersgruppe nivelliert, so daß sich die Überlebensraten nach 3 Jahren kaum noch unterscheiden (69% und 61%). Eine Erklärung dafür, daß die Überlebenskurve für die Altersgruppe der unter 2- oder über 10-Jährigen nicht tiefer liegt, könnte sein, daß allein 8 der 20 nach Riehm behandelten Kinder in diese Risikogruppe gehören und die für das Riehm-Schema erhaltenen Überlebenswahrscheinlichkeiten die größeren sind.

Geschlecht: Weltweit wird eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei der Erkrankungshäufigkeit beobachtet (16,41,65). Neben einer höheren Knabenwendigkeit (41 von 64) als in vergleichbaren Kollektiven fand sich in der Gruppe der Rezidivpatienten eine zusätzliche Betonung des männlichen Geschlechts (19 von 23 Patienten). Diese geschlechtsspezifische Häufung erklärt Sullivan mit dem Auftreten von Hodenrezidiven

und postuliert eine "Blut-Gonaden-Schranke" für Chemotherapeutika, wie sie für Colchizin bekannt ist (65). Die Vorstellung geht dahin, daß Blasten in der G_0 - bzw. G_1 -Phase schwer erreichbar (52) vom Hoden ausgehend, zu Rezidiven mit Knochenmarks- und in hohem Prozentsatz auch zu ZNS-Befall führen. Die Inzidenz des Hodenbefalls bei biop-
tischer Untersuchung schwankt je nach Untersucher zwischen 27% und 92% (16,65). Daß in unserem Patientenkollektiv nur einmal eine testikuläre Beteiligung registriert wurde, liegt sicherlich mit daran, daß ein großer Teil der Hodenrezidive klinisch stumm verläuft (39,65). In diesem Fall wurde eine Bestrahlung der Hoden nicht durchgeführt, wie es von einigen Autoren empfohlen wird (1200-2000 R) (26,39,45), zumal dies nur ein palliativer, nicht kurativer Eingriff sein kann (65). Obwohl im eigenen Patientenkollektiv wesentlich häufiger Leukämien des Hodens zu vermuten sind (Abb. 8 und 9), ist dennoch zu empfehlen, sich in der Suche nach einem Hodenrezidiv allein auf eine klinische Untersuchung zu beschränken. Die andernorts empfohlenen regelmäßigen Biopsien aus den Hoden (39) erscheinen angesichts der äußerst schlechten Prognose bei eingetretenem Hodenrezidiv nicht gerechtfertigt und für den Patienten zu traumatisierend.

Die initiale Leukozytenzahl erwies sich entsprechend der Literatur als der entscheidende Risikofaktor (16,57,70,71). 33% der Patienten wiesen mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten bei Diagnosestellung auf (Riehm, 57: 40%; Fernbach, 16: 41%) bei einer mittleren Leukozytenzahl aller Patienten von $72 \times 10^9/l$, bedingt durch den hohen Anteil der Kinder mit über $100 \times 10^9/l$ Leukozyten (11%).

Aus der vergleichenden Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 10) ist die deutlich unterschiedliche Prognose beider Gruppen abzulesen hinsicht-

lich des Risikos innerhalb der ersten 4 Wochen und des Langzeitriskos. Nach 3 Jahren liegt die Überlebenskurve der Kinder mit unter $25 \times 10^9/l$ Leukozyten bei 76% im Gegensatz zu 48% der Kinder mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten. Entsprechend zeigt sich bei dem Prozentsatz der Rezidivpatienten (35% bzw. 47%), dem Anteil der Verstorbenen (21% und 52%) und am Stichtag (1.3.80) rezidivfrei Lebenden (60% bzw. 30%) die deutlich bessere Prognose der Patienten mit niedriger Leukozytenzahl.

In der nach Pinkel therapierten Gruppe leben 62% der Patienten mit weniger als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten am Stichtag in 1. CCR im Vergleich zu 84% bei der entsprechenden Gruppe der nach Riehm behandelten Kinder. In dem Patientenkollektiv mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten leben 2 von 10 nach Pinkel und 5 von 6 nach Riehm Behandelte. Angesichts der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume für beide Therapiegruppen (im Mittel 39 Monate nach Pinkel, 15 Monate nach Riehm) können diese Daten noch nicht zu Gunsten des Therapieschemas nach Riehm herangezogen werden, zumal die Verstorbenen der Risikogruppe der nach Pinkel therapierten Kinder im Mittel 24 Monate überlebten.

Bei einem Vergleich zwischen den Kaplan-Meier-Überlebenskurven der in der ersten Hälfte aufgenommenen Patienten und den in der zweiten Hälfte Erkrankten ist festzustellen, daß die Wahrscheinlichkeit, die Diagnose länger als 3 Jahre zu überleben, deutlich zu Gunsten der später behandelten Kinder von 58% auf 77% verschoben ist (Abb. 11). Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß 19 der 20 nach Riehm behandelten Kinder in der späteren Gruppe liegen und so die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten (Abb. 12) überproportional die Überlebenskurve der Patienten der zweiten Hälfte (Abb. 11, Kurve I) beeinflusst.

Die Erfahrung im Umgang mit der zytostatischen Therapie und die Fähigkeit aller um den Patienten bemühten Schwestern und Ärzte spielt ohne Zweifel eine Rolle für die Langzeitprognose des einzelnen Patienten (57,71). Deshalb ist eine Konzentrierung der an ALL erkrankten Kinder in Zentren, ähnlich wie bei anderen malignen Neoplasien, sehr zu begrüßen, obwohl 1977 bei einer bundesweiten Studie sich kein Unterschied zwischen den Behandlungszentren mit hoher und niedriger Patientenzuweisung hinsichtlich der Therapieergebnisse fand (41). Auch könnte die Konzentration der an ALL erkrankten Patienten zu einer verschlechterten Ausbildung eines Teils der Ärzte hinsichtlich der Diagnosestellung führen und dem Bestreben, die Patienten möglichst früh zu erfassen, entgegenwirken.

Ein Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und Risikofaktoren (Geschlecht, initiale Leukozytenzahl) fand sich im Gegensatz zu anderen Autoren nicht (62,74).

Vergleich der Therapieergebnisse bei Behandlung nach Riehm und nach Pinkel: Riehms Veröffentlichungen über die Erfolge der Intensivierung der Induktionstherapie waren Anlaß zur Umstellung des Therapiekonzepts an der hiesigen Klinik wie andernorts (57). Schellong u. Mitarb. konnten die guten Ergebnisse bei jedoch kürzerem Beobachtungszeitraum bestätigen (61). Allerdings traten in beiden Kliniken entsprechend unseren Beobachtungen wesentlich häufiger durch die Intensivierung der Anfangstherapie schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere Allgemeininfektionen auf, die mitunter tödlich verlaufen.

Beim Vergleich der beiden eigenen Stichproben muß die sehr unterschiedliche Beobachtungszeit der beiden Therapiegruppen beachtet werden (Tab. 18, S. 62) mit durchschnittlich 39 Monaten in der nach Pinkel und 15 Monate in der nach Riehm behandelten Gruppe. Weiterhin besteht eine Häufung der Patienten bei der Therapiegruppe nach Riehm bis zu 18 Monaten Beobachtungszeit (18 von 20 Patienten). In der Gegenüberstellung der Risikofaktoren finden sich in der Therapiegruppe nach Riehm deutlich mehr Kinder im Alter unter 2 oder über 10 Jahre (40%) im Vergleich zu 12% bei der Vergleichsgruppe (nach Pinkel). 6 der 20 nach Riehm behandelten Kinder wiesen zytochemisch einen SPH-Typ auf (Tab. 19 und 20). Die häufigere Aufnahme von Kindern mit Meningiosis leucaemia bei Diagnosestellung hat sich bei der Überlebenskurve der nach Riehm Behandelten noch nicht, wohl aber bei der Rezidivkurve bemerkbar gemacht (Rezidiv eines Knaben nach 7 Monaten).

Bei Betrachtung der Überlebenskurven der beiden Gruppen (Abb. 12, S. 64) scheint ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapieformen in der Überlebensrate zu bestehen, jedoch ist zu bedenken, daß die Kurve der nach Riehm Behandelten über den Zeitpunkt von 38 Monaten hinaus nur durch einen Patienten, den einzig Verstorbenen (nach 67 Monaten), gesichert ist. Es steht zu erwarten, daß der Kurvenverlauf bei durchschnittlich längerer Beobachtungszeit über den Stichtag hinaus zumindest in seiner zweiten Hälfte noch Veränderungen erfahren wird.

Selbst wenn man alle 4 Kinder, die in dem Zeitraum der Anwendung des Westberliner Protokolls innerhalb der ersten 4 Wochen verstarben (5 bis 20 Tage nach Klinikaufnahme), der Therapie anlasten wollte, ist das Ergebnis mit dem von Riehm und Schellong vergleichbar (20 von 24 am Leben nach 24 Monaten) (57,63).

Die Überlebenskurve der nach Pinkel therapierten Patienten (ohne die nach 3 und 5 Tagen nach Klinikaufnahme verstorbenen Kinder) endet nach 47 Monaten durch den letzten Todesfall bei 60%, 13 Kinder (10 davon in 1. CCR) überlebten diesen Zeitraum. 17 von 34 Patienten (50%) lebten am Stichtag in 1.CCR (Extremwerte 19 Monate; 7 $\frac{1}{12}$ Jahre).

Im Vergleich zu der bundesweiten Studie, die 530 nach Pinkel behandelte Kinder einschloß (Lampert, 1977, 41), konnte eine deutliche Verbesserung der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren erzielt werden (69% gegenüber 54%). Damit wurde bezüglich der Überlebenszeit auch im Vergleich zu anderen Kliniken (71) mit dem Therapie-schema nach Pinkel ein ausgezeichnetes Ergebnis erreicht.

Legt man nun die nach Kaplan und Meier berechneten Remissionskurven zu Grunde (Abb. 13, S. 66), so liegt für die nach Pinkel therapierte Patientengruppe ($n = 34$) die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 2 Jahre kein Rezidiv zu erleiden, bei 64% (Standardabweichung 8) im Vergleich zu 68% der Studie V und VI von Pinkel u. Mitarb. Nach 3 Jahren liegt die Kurve für das eigene Kollektiv bei 57% (Standardabweichung 9) (Pinkel V und VI: 65%) und nach 4 Jahren bei 48% (Standardabweichung 9) zu 58% des St. Jude Hospitals, Memphis (18). In einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum von 4 $\frac{1}{2}$ Jahren rezidierten beim eigenen Kollektiv 16 von 34 Patienten (47%) gegenüber 34 von 76 Patienten (45%) der beiden Studien von Pinkel u. Mitarb. (18, 53). Obwohl 7 der 17 in 1. CCR lebenden Patienten die Erkrankung länger als 5 Jahre überlebten, ist aus methodischen Gründen ein Vergleich dieses Zeitraums mit den Ergebnissen von Pinkel u. Mitarb. noch nicht möglich.

Nach Pinkel ist die Remissionswahrscheinlichkeit die entscheidende Grundlage zur Beurteilung der Therapie (53). Die Kurven zeigen, daß das Ergebnis der oben zum Vergleich herangezogenen Studien V und VI von Pinkel u. Mitarb. nur knapp verfehlt wurde. In Anbetracht des Umfangs der von uns erfaßten Gruppe ($n = 34$) der nach Pinkel behandelten Kinder und der entsprechend vergrößerten Streuungen der Kaplan-Meier-Kurven, kann jedoch davon ausgegangen werden, daß es sich lediglich um eine zufällige Abweichung handelt. Es sei angemerkt, daß nach Mauer und Simone das hervorragende Ergebnis der Studien V und VI in den Studien VII und VIII in Memphis selbst nicht reproduziert werden konnte (47).

Die Remissionskurve der nach Riehm therapierten Patienten ist nach den oben genannten Kriterien bisher im Zeitraum bis $2\frac{1}{2}$ Jahre nach Diagnosestellung auswertbar bei einer längsten rezidivfreien Überlebenszeit von momentan $3\frac{2}{12}$ Jahren. Von den 6 Kindern mit mehr als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten bei Diagnose erlitt bisher ein Knabe 12 Monate nach Therapiebeginn ein isoliertes ZNS-Rezidiv, eines der 3 Kinder mit Meningiosis leucaemica wies nach 7 Monaten eine Knochenmarksbesiedlung auf und eines der 6 Kinder mit SPH-Typ erlitt nach 11 Monaten ein Knochenmarksrezidiv. Somit traten 2 von 4 Rezidiven innerhalb eines Jahres auf gegenüber 6 von 17 Rezidiven in der nach Pinkel therapierten Gruppe. Dieser Unterschied ist aber bis zum Ende des zweiten Jahres nicht mehr nachweisbar (3 von 4 bzw. 12 von 17 Rezidiven).

Nach 2 Jahren erreicht die Remissionskurve der nach Riehm behandelten Gruppe 74% (Standardabweichung 13) im Vergleich zu 64% (Standardabweichung 8) für die nach Pinkel therapierte Gruppe, trotz einer Häufung

der Risikofaktoren (Alter, Zytochemie) in dem nach Riehm behandelten Patientenkollektiv.

In einem Zeitraum von 30 Monaten rezidierten in unserem nach dem Westberliner Protokoll therapierten Kollektiv 3 von 20 Kindern im Vergleich zu 15 von 67 Kindern im Patientenkollektiv von Riehm (beide Angaben ohne interkurrente Todesfälle). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu überleben, stimmt für den spätesten vergleichbaren Zeitpunkt von 30 Monaten nach Diagnosestellung mit 74% (Standardabweichung 13) exakt mit der von Riehm gefundenen Remissionsrate (74%) und der von Schellong (72%) überein. Beide wandten die Methode nach Cutler und Ederer an (7). Alle Angaben sind dabei auf die Patientenkollektive ohne die interkurrent Verstorbenen bezogen (20, Riehm 67, Schellong 55 Patienten) (57,61).

ZNS-Leukämie und ZNS-Prophylaxe: Die Meningiosis leucaemica wurde als prognostisch äußerst ungünstige Ausgangssituation bei 8 von 64 Patienten (13%) gefunden bei laut Literatur zu erwartenden 4% (42,66). Kinder mit einer initialen Leukozytenzahl von mehr als $25 \times 10^9/l$ sowie Patienten mit einem SPH-Typ waren in dieser Gruppe überrepräsentiert. Das Risiko, innerhalb der ersten 4 Wochen zu sterben, ist für diese Patienten sehr hoch (3 von 8 Kindern) (Tab. 6, S. 20 und Tab. 23, S. 70).

Eine ZNS-Leukämie ist auch heute noch eine auf Dauer nicht heilbare Erkrankung (66). Der entscheidende Durchbruch, die mit zunehmender Überlebenszeit steigende Zahl der ZNS-Rezidive zu beherrschen, gelang mit dem Übergang von einer craniospinalen Bestrahlung mit 1200 R HD (Studie III nach Pinkel) auf 2400 R HD craniospinal bzw. nur cranial in Verbindung

mit 5 intrathekalen Gaben von MTX (12 mg/m^2) (Studien V bis VII nach Pinkel).

Diese Therapie ist jedoch mit erheblichen Komplikationen belastet, die von einer Reihe von Autoren eingehend beschrieben wurden: Das meningeale Syndrom mit chemotoxischer Schädigung spinaler Nerven und des Rückenmarks (17,34,37,65) zum Zeitpunkt der Bestrahlung und der intrathekalen MTX-Gaben sowie das Somnolenzsyndrom, das in 10 bis 79% der so behandelten Kinder nach 5-7 Wochen nach Bestrahlung in der Regel vorübergehend auftritt (27,42,53,66). Mit einer Mikroangiopathie, verbunden mit multifokalen Verkalkungen, ist nach Price schon bei einer Strahlendosis von unter 1500 R auf das Endocranium zu rechnen (55). Weiterhin wurde eine subakute Leukoencephalopathie zum Teil mit schwersten Defektheilungen oder Todesfolge beschrieben (17,35,37,53,60,67).

Trotz dieser Therapie ist mit einem Auftreten eines ZNS-Rezidivs in 6,6 bis 10% der Fälle zu rechnen (41,65). Jedoch wurde bei einer geringeren Bestrahlungsdosis (1800 R) keine höhere Rate von ZNS-Rezidiven beobachtet. Bis heute ist die minimal erforderliche Höhe der Bestrahlung angesichts der Intensivierung der Anfangstherapie noch nicht geklärt (73). Bekannt ist nur, daß eine Bestrahlung mit 1200 R HD nicht ausreichend ist (41,57).

Im eigenen Patientenkollektiv wurden 31 Kinder mit 1800 R HD (14 nach Pinkel, 16 nach Riehm, eines nach LSA_2L_2 -Schema behandelt), 25 mit 2400 R HD (19 nach Pinkel, 4 nach Riehm, 2 nach LSA_2L_2 -Plan therapiert) auf das Endocranium bestrahlt bei gleichzeitiger Anwendung von $5 \times 10 \text{ mg/m}^2$ MTX intrathekal. Das 5 Monate alte Mädchen, bei dem eine Dosisreduktion auf 1200 R vorgenommen wurde, wurde der Gruppe mit einer Bestrahlung

von 1800 R zugerechnet. 2 Kinder, die die Induktionsphase überlebten, erhielten keine Bestrahlung.

12 der 58 Patienten, die die Induktionsphase überlebten (21%), erlitten ein ZNS-Rezidiv. 3 dieser Kinder wiesen allerdings schon zur Zeit der Diagnose eine Meningiosis leucaemica auf. 4 Kinder hatten eine prophylaktische ^{60}Co -Telebestrahlung von 1800 R, 7 Kinder hingegen 2400 R auf den Schädel erhalten (Tab. 24 und 25). Das ZNS-Rezidiv trat bei den nach Pinkel behandelten Kindern (7 Patienten) nach durchschnittlich 19 Monaten auf im Gegensatz zu 28,6 Monaten bei den 3 nach Riehm therapierten Kindern. Dabei ist wiederum die kürzere Beobachtungszeit für die nach Riehm Behandelten von Bedeutung (Tab. 18). Der hohe Prozentsatz der ZNS-Rezidive ist u.a. dadurch zu erklären, daß zur Definition einer Meningiosis leucaemica nicht nur der Liquorbefund, sondern auch die sicher durch einen ZNS-Befall hervorgerufenen klinischen Symptome herangezogen wurden (Tab. 22a und b). Es sei darauf hingewiesen, daß nach Sullivan 23% (21 von 92) der autopsisch gesicherten ZNS-Leukämien klinisch stumm verlaufen (65). Von den 14 Kindern des Gesamtkollektivs, die nach der Induktionsphase verstarben, hatten allein 8 Kinder zuvor ein ZNS-Rezidiv erlitten, das sie 3 Tage bis 11 Monate überlebten. Die längste Überlebenszeit nach ZNS-Befall wies ein 6-jähriger Knabe mit SPH-Typ, $120 \times 10^9/l$ Leukozyten initial und Blasten im Liquor bei Diagnosestellung auf (Pat. Nr. 14, Tab. 22a). Nach Behandlung nach Pinkel und 1800 R HD auf den Schädel trat $3\frac{5}{12}$ Jahre später ein ZNS-Rezidiv auf, das mittels intraventrikulärer MTX-Gaben über ein Ommayareservoir neben intensiver Reinduktionstherapie behandelt wurde (34,65). Der Knabe überlebte bisher $5\frac{2}{12}$ Jahre nach Diagnosestellung und $1\frac{9}{12}$ Jahre nach ZNS-Rezidiv. Der Erfolg der

Behandlung konnte auch computertomographisch dokumentiert werden (31). In der Regel ist die Computertomographie jedoch noch nicht in der Lage, die Meningiosis leucaemica zu beweisen, da gefundene Veränderungen auch bei gesicherter ZNS-Leukämie, wie Erweiterung der äußeren und inneren Liquorräume, vor und nach ZNS-Therapie in gleichem Prozentsatz nachzuweisen sind (32). Wie bei den encephalographischen Befunden kann ein pathologischer Befund als Hinweis gewertet werden, ein unauffälliger Befund schließt eine Meningiosis leucaemica aber nicht aus (9,10,11,12,31,32,54,65).

Der Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven der mit 1800 bzw. 2400 R bestrahlten Patienten läßt keinen wesentlichen Einfluß der Bestrahlungsdosen auf die Überlebenszeit erkennen. Daß die Kurve für 1800 R nach 3 Jahren um 11% über der für 2400 R liegt, ist im wesentlichen auf den hohen Anteil der nach Riehm behandelten Patienten zurückzuführen. Durch Reduktion der Strahlendosis von 2400 R auf 1800 R auf den Schädel wurde die Überlebens- und Rezidivierungswahrscheinlichkeit nicht negativ beeinflusst. Unter Intensivierung der Induktionstherapie in Kombination mit einer Schädelbestrahlung von 1800 R HD ist hingegen die bessere Überlebensrate auf Grund der Chemotherapie zu erwarten. Ob durch eine Kombination der Induktionstherapie nach Riehm mit 2400 R HD auf den Schädel eine weitere Verbesserung zu erzielen wäre, ließ sich wegen der geringen Fallzahl nicht überprüfen.

Teil V: ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde über 64 Kinder berichtet, die wegen akuter lymphoblastischer Leukämie vom 1.1.1973 bis 31.12.1979 an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik behandelt wurden.

Dabei wurden die Ergebnisse der Behandlung in Anlehnung an ein Protokoll nach Pinkel und nach einem Westberliner Protokoll nach Riehm verglichen. Insbesondere wurde der Einfluß von Risikofaktoren sowie der unterschiedlichen Anwendung der Schädelbestrahlung zur Prophylaxe einer Meningiosis leucaemica auf die Prognose geprüft. Die Fragestellungen hinsichtlich der Prognose wurden nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet.

Nach vollständiger Induktionsphase erreichten 93% der Ersterkranken eine Vollremission, 84% innerhalb von 4-6 Wochen.

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach 4 bis 5 Jahren für das Gesamtkollektiv 58% und 64% ohne Berücksichtigung der Todesfälle innerhalb der ersten 4 Wochen (9%). Am 1.3.80 lebten 44 Patienten (69%) davon 33 Kinder in 1. CCR (52%).

Die Remissionsrate lag nach 4 Jahren bei 46%. Bei 23 Rezidivpatienten wurde beim ersten Rezidiv 6 mal eine ZNS-Beteiligung, davon 2 mal ein isoliertes ZNS-Rezidiv beobachtet.

Ein Alter unter 2 oder über 10 Jahre (30% der Patienten) und die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht (67% der Kinder) wirkten sich ungünstig auf die Prognose aus.

Als wichtigster Risikofaktor erwies sich bei 21 Patienten (33%) eine initiale Leukozytenzahl von mehr als $25 \times 10^9/l$ hinsichtlich der Sterblichkeit (52%), der Rezidivhäufigkeit (43%) und des rezidivfreien

Überlebens (33%). Die 3-jährige Überlebensrate lag bei diesen Patienten bei 48% im Gegensatz zu 76% bei den Kindern mit weniger als $25 \times 10^9/l$ Leukozyten.

In der Gruppe der 34 nach Pinkel therapierten Patienten lag die Überlebensrate 3 Jahre nach Diagnose bei 69%. 50% dieser Kinder lebten am 1.3.80 in 1. CCR. Die Remissionsrate betrug 4 Jahre nach Diagnose 48%.

Durch die Intensivierung der Induktionstherapie nach einem Protokoll von Riehm bei 20 Kindern ließ sich mit einer erzielten Remissionsrate von 74% nach 30 Monaten das von Riehm publizierte Ergebnis reproduzieren.

Der Vergleich der Ergebnisse der Therapie nach Pinkel und nach Riehm fällt bezüglich der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich zu Gunsten der Intensivierung der Induktionstherapie aus. Hinsichtlich der Remissionsrate ist der Erfolg noch nicht ganz so überzeugend.

Von den 64 Patienten wiesen 8 (13%) schon bei Diagnose eine Meningitis leucaemica auf. Nach der prophylaktischen ZNS-Therapie trat bei 12 Kindern (21%) eine ZNS-Beteiligung auf.

Eine Reduktion der Strahlendosis bei der prophylaktischen Schädelbestrahlung von 2400 R auf 1800 R wirkte sich weder auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, noch auf die Rezidivhäufigkeit aus.

LITERATUR

1. Aur, R.J.A.; H.O. Hustu; M.S. Verzosa et al.: Comparison of two methods of preventing central nervous system leukemia. *Blood* 42 (1973), 349-357.
2. Aur, R.J.A.; J.V. Simone; H.O. Hustu et al.: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29 (1972), 381-391.
3. Begemann, H. (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1975.
4. Borella, L.; L. Sen and A.A. Green: Cell surface markers and chemical features in acute lymphoblastic leukemia. Abstract. Proceedings of the Tenth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 15 (1974).
5. Breidenbach, H.: Hämatologische Funktionsprüfungen. In: Steiniger, U. und H. Theile (Hrsg.): *Funktionsdiagnostik im Kindesalter*. S. 339-404. Thieme, Stuttgart, 1974.
6. Breslow, N. and J. Crowley: A large sample study of the life table and product limit estimates under random censorship. *The Annals of Statistics* 3 (1974), 437-453.
7. Cutler, S.J. and F. Ederer: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J. Chron. Dis.* 8 (1958), 699.
8. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter: Neue Therapie-Studienreihe für akute Paraleukoblasten-Leukämie im Kindesalter. (Hrsg.): G. Landbeck. Aktuelle klinische Informationen, Heft 5. Cyanamid, München, 1973.
9. Dieterich, E.: Zur Frage der Encephalotoxizität des Vincristin. *Klin. Pädiat.* 191 (1979), 145-147.

10. Dieterich, E.; B. Goebel und P. Gutjahr: EEG-Befunde nach Vincristinbehandlung. *Msschr. Kinderheilk.* 126 (1978), 709-710.
11. Dieterich, E.; B. Goebel und P. Gutjahr: EEG-Veränderungen bei Langzeitüberlebenden nach intrakraniellen Tumoren im Kindesalter. *Das EEG-Labor* 1 (1979), 111-115.
12. Dieterich, E. und P. Gutjahr: Elektroencephalographische Befunde im Spätstatus nach ZNS-Bestrahlung wegen maligner Neoplasien im Kindesalter. *Strahlentherapie* 155 (1979), 549-552.
13. Dixon, W.J.: *BMCP, Biomedical Computer Programs, P-series 1977.* University of California Press. Los Angeles, 1977.
14. Evans, A.E. and M.H. Donaldson: Cancer chemotherapy. In: Bloom, H.J.G.; J. Lemerle; M.K. Neidhardt et al. (Hrsg.): *Cancer in Children.* S. 48-61. Springer, Berlin, 1975.
15. Farber, S. et al.: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N. Engl. J. Med.* 238 (1948), 787-793.
16. Fernbach, D.J.: Natural history of acute leukemia. In: Sutow, W.W.; T.J. Vietti and D.J. Fernbach (Hrsg.): *Clinical Pediatric Oncology.* S. 291-333. Mosby, St. Louis, 1977.
17. Flament-Durand, J.; P. Ketelbant-Balasse; R. Maurus et al.: Intracerebral calcifications appearing during the course of acute lymphocytic leukemia treated with methotrexate and x rays. *Cancer* 35 (1975), 319-325.
18. Frei, E. and S.E. Sallan: Acute lymphoblastic leukemia: Treatment. *Cancer* 42 (1978), 828-838.

19. Freireich, E.J.; E.S. Henderson; M.R. Karon et al.: The treatment of acute leukemia considered with respect to cell population kinetics. In: University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute: Proliferation and spread of neoplastic cells. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1968.
20. Fuchs, D.; J. Hermann; F. Zintl et al.: Basistherapie bei Kindern mit Leukämien und malignen Tumoren, Teil I. Kinderärztl. Praxis 45 (1977), 554-567.
21. Fuchs, D.; J. Hermann; F. Zintl et al.: Basistherapie bei Kindern mit Leukämien und malignen Tumoren, Teil II. Kinderärztl. Praxis 46 (1978), 133-145.
22. Gaedicke, G.; K. Winkler; N. Petersen et al.: Das maligne mediastinale lymphoblastische Lymphom mit leukämischem Verlauf. Klin. Pädiat. 189 (1977), 31-36.
23. George, S.L.; D.J. Fernbach and E.T. Lee: Early deaths in newly diagnosed cases of pediatric acute leukemia. Cancer 42 (1978), 781-786.
24. Glicksman, A.S. and M. Tefft: The role of radiotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia. In: Hazra, T.A. and M.C. Beachley (Hrsg.): Recent Advances in Clinical Oncology. S. 85-98. Alan R. Liss Inc., New York, 1978.
25. Götz, H.: Die Problematik der Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindesalter, dargestellt am Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz, 1971-1976. Unveröffentlichte Dissertation, Mainz, 1977.
26. Gröbe, H. und G. Schellong: Behandlung und Behandlungsergebnisse des 1. Rezidivs bei akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter. Klin. Pädiat. 189 (1977), 47-49.

27. Gröbe, H.; G. Schellong und M. Wannenmacher: Polychemotherapie der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter in Kombination mit prophylaktischer Schädelbestrahlung. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 49-54.
28. Gutjahr, P.: Therapie kindlicher Lymphosarkome. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1951-1956.
29. Gutjahr, P.: Therapie maligner Tumoren im Kindesalter. Ther. d. Gegenw. 116 (1977), 28-60.
30. Gutjahr, P.: Das Schicksal tumor- und leukämiekranker Kinder - Untersuchung Langzeitüberlebender nach Realisierung moderner Konzepte der pädiatrischen Onkotherapie. Unveröffentlichte Habilschrift, Mainz, 1979.
31. Gutjahr, P und K. Kretzschmar: Akute lymphoblastische Leukämie und maligne Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. Computertomographische Befunde nach prophylaktischer Schädelbestrahlung und Chemotherapie. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1068-1071.
32. Gutjahr, P.; K. Kretzschmar und J. Kutzner: Akute lymphoblastische Leukämien und maligne Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter - Computertomographische Befunde vor ZNS-Behandlung und ihre Beziehung zu klinischen Parametern. Dtsch. med. Wschr. (im Druck).
33. Gutjahr, P. and J. Spranger: Acute leukemia following anticancer treatment. J. Pediat. 87 (1975), 1004.
34. Haghbin, M.: Antimetabolites in the Prophylaxis and Treatment of Central Nervous System Leukemia. Cancer Treat. Rep. 61 (1977), 661-666.
35. Hanefeld, F. and H. Riehm: Therapy of acute lymphoblastic leukaemia in childhood: effects on the nervous system. Neuropädiatrie 11 (1980), 3-16.

36. Henderson, E.S.: Combination chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood. *Cancer Res.* 27 (1967), 2570-2572.
37. Jones, B.: Prophylactic Central Nervous System-Therapy of Leukemia. *Mod. Probl. Paediat.* 16 (1975), 99-112.
38. Kaplan, T.L. and P. Meier: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53 (1958), 457-481.
39. Kim, T.H.; V. K-S Lui; R.D. Woodruff et al.: Testicular biopsy prior to termination of leukemic therapy. *J. Pediat.* 94 (1979), 95-96.
40. Kuo, A.H.-M.; X. Yataganas; J.H. Galicich et al.: Proliferative kinetics of central nervous system (CNS) leukemia. *Cancer* 36 (1975), 232.
41. Lampert, F.: Kombinations-Chemotherapie und Hirnschädelbestrahlung bei 530 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977), 917-921.
42. Lampert, F.: Akute Leukämie. In: Bachmann, K.D.; H. Ewerbeck; G. Joppich et al.: (Hrsg.): *Pädiatrie in Praxis und Klinik*, Bd. II, S. 10.81-10.88. Fischer, Stuttgart, 1980.
43. Landbeck, G.: 10 Jahre Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung im Kindesalter e.V. Bilanz und Ausblick, zugleich Einführung in die Verhandlungsberichte "Ergebnisse der Pädiatrischen Onkologie". *Klin. Pädiat.* 189 (1977), 1-6.
44. Landbeck, G. und K. Winkler: Zytologische Klassifizierung und Nomenklatur der Leukämien des Kindes. Derzeitiger Stand der zytomorphologischen und zytochemischen Differenzierung. *Klin. Pädiat.* 189 (1977), 14-21.

45. Ludwig, R.; W.E. Brandeis und H. Geiger: Rezidive bei akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter - Therapie und Ergebnisse. Klin. Pädiat. 191 (1979), 540-545.
46. Mathé, G.; L. Schwarzenberg; A.M. Mery et al.: Extensive histological and cytological survey of patients with acute leukemia in "complete remission". Br. Med. J. 1 (1966), 640.
47. Mauer, A.M. and J.V. Simone: The current status of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treatment Reviews 3 (1976), 17-41.
48. Merker, H.: Grundlagen zur klinisch-morphologischen Blutdiagnostik mit Hydrolasen. Zyto- und Histochemie in der Hämatologie. Springer, Berlin, 1963.
49. Nesbit, M.E.; W. Krivit and L. Robison: A follow-up report of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. J. Pediat. 95 (1979), 727-730.
50. Nordan, U.Z. and J.R. Humbert: Myelofibrosis and acute lymphoblastic leukemia in a child with Down syndrome. J. Pediat. 94 (1979), 253-255.
51. Ortega, J.; M. Nesbit; M. Donaldson et al.: L-Asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 16 (1975), 140.
52. Pinkel, D.: Treatment of acute lymphocytic leukemia. S. 1-51. Leukaemia Research Fund Publication. London, 1973.
53. Pinkel, D.: Treatment of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. In: Neth, R.; R.C. Gallo; P.-H. Hofschneider et al. (Hrsg.): Modern Trends in Human Leukemia III. S. 25-33. Springer, Berlin, 1979.
54. Price, R.A.: Histopathology of Central Nervous System Leukemia. Mod. Probl. Paediat. 16 (1975), 90-98.

55. Price, R.A. and D.A. Birdwell: The central nervous system in childhood leukemia. III. Mineralizing microangiopathy and dystrophic calcification. *Cancer* 42 (1978), 717-728.
56. Price, R.A. and P.A. Jamieson: The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute Leukoencephalopathy. *Cancer* 35 (1975), 306-318.
57. Riehm, H.; H. Gadner und K. Welte: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. *Klin. Pädiat.* 189 (1977), 89-102.
58. Ritter, J.: Immunologische Aspekte der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindesalter. *Klin. Pädiat.* 190 (1978), 436-440.
59. Rosenberg, H.S. and F.M. Taylor: The myeloproliferative syndrome in children. *J. Pediat.* 52 (1958), 407.
60. Rubinstein, L.J.; M.M. Herman; T.F. Long et al.: Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 35 (1975), 291-305.
61. Schellong, G.; H. Breu; H. Gröbe et al.: Intensivierung der Anfangstherapie nach dem West-Berliner Protokoll bei akuter lymphoblastischer Leukämie: Ergebnisse nach 2 1/2 Jahren in Münster. *Klin. Pädiat.* 190 (1978), 65-72.
62. Schwenk, H.U.; G. Seiler; K. Engelhardt et al.: Prognostische Faktoren bei der akuten Lymphoblastenleukämie - unter besonderer Berücksichtigung der prädiagnostischen Symptomendauer. *Klin. Pädiat.* 192 (1980), 39-44.
63. Simone, J.V.; R.J.A. Aur; H.O. Hustu et al.: "Total Therapy". Studies of acute lymphoblastic leukemia in children. - Current results and prospects for cure. *Cancer* 30 (1972), 1488.

64. Simone, J.V.; R.J.A. Aur; H.O. Hustu et al.: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 35 (1975), 25.
65. Sullivan, M.P. and M. Hrgovcic: Extramedullary leukemia. In: Sutow, W.W.; T.J. Vietti and D.J. Fernbach (Hrsg.): *Clinical Pediatric Oncology*. S. 371-396. Mosby, St. Louis, 1977.
66. Terheggen, H.G. und M. Rado: Cerebrale Komplikationen der Leukämiebehandlung. I. Das Apathiesyndrom. *Mschr. Kinderheilk.* 126 (1978), 693-695.
67. Terheggen, H.G.: Cerebrale Nebenwirkungen bei der Behandlung akuter Leukämien im Kindesalter. II. Die Methotrexat-induzierte Encephalopathie. *Mschr. Kinderheilk.* 126 (1978), 696-701.
68. Tivey, H.: The natural history of untreated acute leukemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 60 (1954), 322.
69. Vietti, T.J.; V.J. Land and A.H. Ragab: Management of acute leukemia. In: Sutow, W.W.; T.J. Vietti and D.J. Fernbach (Hrsg.): *Clinical Pediatric Oncology*. S. 334-370. Mosby, St. Louis, 1977.
70. Wehinger, H.: Konservative Induktionstherapie bei hämatologischem Relaps. *Klin. Pädiat.* 189 (1977), 45-46.
71. Wehinger, H.; H.O. Fürste; W. Imm et al.: Zur Therapie der ALL. Modifikation des Behandlungsplanes Memphis VII. *Klin. Pädiat.* 190 (1978).
72. Weinmann, H.M.; G.F. Wündisch und E. Willms: EEG-Untersuchungen bei kindlichen Leukosen. *Z. EEG - EMG* 6 (1975), 155.
73. Winkler, K.; G. Gaedicke; I. Grosch-Wörner et al.: Zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter - Erfahrungsbericht. *Klin. Pädiat.* 189 (1977), 74-88.

74. Winkler, K.; H. Stührk; G. Gaedicke et al.: Klinische Bedeutung cytochemischer Befunde bei akuten lymphoblastischen Leukämien im Kindesalter. Klin. Pädiat. 189 (1977), 22-30.
75. Wollner, N.; Ph. Liebermann, Ph. Exelby et al.: Non Hodgkin's lymphoma in children. Results of treatment with LSA₂L₂ protocol. Vth Congress of the International Association of Pediatric Oncology, Amsterdam, 1973.
76. Wündisch, G.F.: Erfahrungen in der Therapie des 1. hämatologischen Rezidivs bei ALL. Klin. Pädiat. 189 (1977), 44.

Herrn Dipl. Psych. Stefan Wellek
danke ich für die Durchführung
der statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 11.02.1949 wurde ich als zweites Kind des evangelischen Pfarrers Dr. Waldemar Humburg und seiner Ehefrau Dr. med. Dorothea Humburg, geb. Fries, in Gütersloh geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Altwied.
Das Abitur legte ich 1968 an dem Neusprachlichen Gymnasium in Neuwied ab.

Nach meinem Medizinstudium von Oktober 1968 bis Juni 1974 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz erhielt ich nach Ablauf der Medizinalassistentenzeit am 30. Juni 1975 meine Approbation als Arzt.

Nach Ableistung der 15-monatigen Wehrpflicht begann ich im Oktober 1976 meine Facharztausbildung für Pädiatrie an der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

Im November 1972 heiratete ich Frau Sibylle Lengler.

1979 wurde mein Sohn Peter geboren.

